



9. vuosikerta
9 årgången
9th Annual volume

Pääkirjoitus

- Katja Lindgren-Äimänen | Ulla Närhi 5 Lääkekulutustiedot kaikkien käyttöön
- Hannu Koponen 6 Masennuslääkkeiden käyttö ahdistuneisuushäiriöissä

Uutta lääkkeitä

- Pirkko Paakkari 9 Galantamiini
- Markku Pasanen 10 Levosimendaani
- Kimmo Malminiemi 11 Linetsolidi

Haittavaikutuksista

- Hellevi Ruokonen 13 Lääkkeet ja ikenen liikakasvu
- 16 Ehkäisytablettien turvallisuutta arvioitu Euroopan lääkearviointivirastossa

Lääkkeiden käyttö

- Tinna Voipio 17 Tulehduskipulääkkeiden kulutus ja itsehoitoon siirtämisen vaikutus käyttömääriin
- Timo Klaukka | Sinikka Rajaniemi 21 Erityiskorvattavuus ei kiihdyttänyt statiinien käytön kasvua

Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista

- Petri Pommelin 23 Hengityshoitolaitteiden turvallinen käyttö
- 25 Diatermiahoidot vakava riski aktiivisen implantin omaaville potilaille

Ex tempore

- 26 Metadonia sisältävien lääkevalmisteiden maahantuonti henkilökohtaiseen käyttöön
- 26 Sähköiselle reseptille pelisäännöt
- 27 Uusin NLN julkaisu 55
- 27 Kuuri loppuun – opaskirja lääkeneuvontaa antaville

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laake-laitos.fi kohdassa Julkaisut ja lehdet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Katja Lindgren-Äimänen

TIEDOTTAJA, VTM
Yleinen osasto



Ulla Närhi

YLIPROVIISORI, FAT
Lääkeinformaatioyksikkö

Lääkelaitos

Lääkekulutustiedot kaikkien käyttöön

Lääkkeisiin ja lääkkeiden kulutukseen liittyvää tietoa tarvitaan laajasti yhteiskunnassa. Erityisesti kysytään puolueetonta ja objektiivista tietoa, jota Lääkelaitoksella on hallussaan. Lääkkeiden turvallisuudesta huolehtimiseen kuuluu kiinteästi myös ajankohtaisin tieto lääkkeiden myynnistä ja kulutuksesta sekä lääkealan trendeistä.

Lääkelaitos haluaa siirtyä entistä avoimempaan tiedon ja ajankohtaisen lääkeinformaation tarjontaan. Avoimuus, joustavuus sekä vuorovaikutteisuus ja aktiivisuus viestinnässä ovat myös valtionhallinnon viestinnälle laadittuja linjauksia, jotka valmistuivat keväällä valtionhallinnon viestintää 2000-luvulla pohtineessa työryhmässä.

Lääkelaitoksen kotisivuilla (www.nam.fi) julkaistaan nyt lokakuussa ensimmäistä kertaa lääkemyyntirekisterin tietoihin perustuvia lääkekulutustilastoja. Lääkekulutustilastoja on julkaistu yhdessä Kansaneläkelaitoksen kanssa vuosittain Suomen lääketilasto -nimisenä kirjana vuodesta 1987 lukien. Vuoden 2000 kulutusluvut sisältävä sähköinen versio täydentää painettua kirjaa. Molemmat versiot ilmestyvät lokakuussa.

Lääkelaitoksen lääkemyyntirekisterissä on lääketukukauppojen kuukausittain ilmoittamat lääkkeiden myyntitiedot, joiden perusteella seurataan lääkkeiden kulutusta eri terapiaryhmissä. Lääkekulutus esitetään määriteltyihin vuorokausiannoksiin (DDD, *defined daily dose*) perustuen. DDD/1 000 as. /vrk on kansainvälinen lääkkeiden kulutuksen kuvaamiseen käytettävä yksikkö, jossa myyty lääkemäärä muutetaan määriteltyjen vuorokausiannosten lukumääräksi ja suhteutetaan väestön tuhatta asukasta ja vuorokautta kohti. Lääkeaineet on ryhmitelty anatomis-terapeuttis-kemiallisen (ATC) luokituksen mukaisesti.

Lääkekulutustilastojen sähköinen julkaiseminen käynnistyy ensimmäisessä vaiheessa tarjoamalla painetussa versiossa julkaistuja tietoja internetin kautta. Näissä taulukoissa esitetään vuosien 2000 ja 1999 kulutustie-

dot. Lääkekulutusta havainnollistetaan myös kuvina, jotka pohjautuvat valikoituihin taulukoihin.

Tavoitteena on kehittää kokonaisuutta tulevaisuudessa entistä käyttäjäystävällisemmäksi parantamalla tiedon hakumahdollisuuksia. Tilastojen laatimisessa voidaan hyödyntää alueellisia kulutustietoja sekä tietoja lääkkeiden kulutuksesta aikaisemmilta vuosilta. Lääkemyynnin rakennetta seuraamalla voidaan vetää johtopäätöksiä muun muassa lääkemääräyskäytännön muutoksista ja arvioida muutosten rationaalisuutta. Lääkelaitos ottaa mielellään vastaan palautetta ja kehittämisideoita lääkekulutustilastoista, esimerkiksi sähköpostitse osoitteeseen salesstatistics@nam.fi.

Lääkelaitoksen kotisivujen uudistaminen on käynnistymässä. Syksyn aikana Lääkelaitos rakentaa sivuista eri sidosryhmiä ja heidän tiedontarpeitaan palvelevan kokonaisuuden, jota voidaan hyödyntää myös aktiivisena viestintäkanavana ja välineenä ajankohtaisten asioiden uutisoinnissa. Tulevaisuudessa Lääkelaitos tarjoaa yhä enemmän lääkkeisiin sekä Lääkelaitoksen toimintaan liittyvää tietoa uusituilla kotisivuillaan.

Pohjoismaat julkaisevat vastaavia tietoja lääkekulutuksesta kotisivuillaan. Pohjoismaiseen lääkekulutukseen voi tutustua internet-osoitteissa:

Islanti: <http://brunnur.stjr.is/interpro/htr/htr.nsf/pages/lyfjanotkun-1989-1999>

Norja: www.drugconsumption.nmd.no

Ruotsi: www.apoteket.se

Suomi: www.nam.fi

Tanska: www.dkma.dk



Hannu Koponen
MA, PROFESSORI
Psykiatrian klinikka
Oulun yliopisto

YLILÄÄKÄRI
Psykiatrian tulosalue
Lapin sairaanhoitopiiri

Masennuslääkkeiden käyttö ahdistuneisuushäiriöissä

Ahdistuneisuushäiriöt ovat tavallisia, usein ajallisesti pitkäkestoisia psykiatrisia häiriöitä, jotka vaikuttavat oleellisesti niistä kärsivien potilaiden toimintakykyyn ja elämänlaatuun. Niihin liittyy myös merkittävä samanaikaissairastamisen riski mm. vakavan masennustilan ja päihdeongelmien suhteen. Ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoidosta on viimeksi kuluneiden kymmenen vuoden aikana kertynyt runsaasti uutta ja kliiniseen työhön sovellettavissa olevaa tietoa. Seuraavassa katsauksessa käsitellään ahdistuneisuushäiriöiden biologista taustaa ja paniikkihäiriön, sosiaalisten tilanteiden pelon, pakko-oireisen häiriön ja yleistyneen tuskaisuuden lääkehoitomahdollisuuksia.

Normaali ahdistuneisuus on viesti vaarasta, jonka tarkoituksena on edistää yksilön kykyä selvittää uhkavasta tilanteesta. Ahdistuneisuus lisää myös yhteenkuuluvuutta ja yksilöiden välisiä tunnesiteitä parantaen siten yhteisön selviytymiskykyä. Ahdistuneisuutta voi pitää poikkeavana, mikäli sen kesto tai vaikeusaste ovat epäsuhteessa ahdistuneisuuden aiheuttaneeseen uhkaan nähden tai mikäli ahdistuneisuus esiintyy ilman laukaisevaa tekijää. Ahdistuneisuushäiriöt (taulukko 1) ovat tavallisimpia psykiatrisia häiriöitä, joista kärsii aiempien selvitysten mukaan ainakin 7–10 % suomalaisista (Lehtinen ym. 1990), joskin korkeampia, yli 15 prosentin luokkaa olevia länsimaisia esiintyvyyksilukuja on kuvattu (mm. Kessler ym. 1994). Ahdistuneisuushäiriöihin liittyy merkittävää toimintakyvyn heikkenemistä, työkyvyn alenemista sekä mm. masentuneisuuden muodossa esiintyvää samanaikaissairastamista.

Poikkeavan ahdistuneisuuden syinä on pidetty mielenhäiriöitä, poikkeavaa ehdollistumista tai tunnetilojen kognitiivisen käsittelyn häiriöitä. Viimeaikaisten tutkimusten mukaan kasvuympäristöön liittyvien tekijöiden lisäksi myös geneettisillä seikoilla on merkitystä (Kendler ym. 2001). Neurobiologelta kannalta ahdistuneisuus on ti-

Taulukko 1. Neuroottiset, stressiin liittyvät ja somatoformiset häiriöt (Tautiluokitus ICD-10 1997)

- pelko-oireiset ahdistuneisuushäiriöt
 - julkisten paikkojen pelko
 - sosiaalisten tilanteiden pelko
 - määritetyt (yksittäiset) pelot
- muut ahdistuneisuushäiriöt
 - paniikkihäiriö
 - yleistynyt ahdistuneisuushäiriö
 - sekamuotoinen ahdistus- ja masennustila
 - pakko-oireinen häiriö

la, jonka syntyyn osallistuvat aivorunko, limbinen järjestelmä, aivokuoren prefrontaalialueet sekä pikuatit. Aivorungon tumakkeet, mm. locus coeruleus osallistuvat viireystilan säätelyyn, limbinen järjestelmä säätelee puolestaan uhkatekijöihin liittyviä fysiologisia ja tunnevasteita. Hippokampuksella ja amygdalalla on myös merkittävä osa tunnetiloihin liittyvän muistiaineksen kontrolloinnissa. Prefrontaalialueet säätelevät puolestaan toiminnanohjausta ja päätöksentekoa. Edellämainitut säätelytoiminnot välittyvät useiden hermovälittäjäaineiden, kuten gamma-aminovoihapon, noradrenaliinin, serotoniinin ja kortikotropiinia vapauttavan hormonin välityksellä, mikä tarjoaa mahdoli-

suuden vaikuttaa lääkkeillä ahdistuneisuusoireiden synnyssä merkittävien hermoverkkojen toimintaan (Noyes ja Hoehn-Saric 1998).

Serotoniinivälitteinen järjestelmä alkaa nucleus raphesta ja suuntautuu limbiselle ja nigrostriataalialueelle sekä aivokuorelle. Eri serotoniinireseptoreja on varmuudella todettu ainakin 14 erilaista, joten serotoniinivälitteisen hermoverkon vaikutukset ahdistuneisuuteen ovat moninaiset ja osin vastakkaissuuntaisetkin. Serotoniinijärjestelmä vaikuttaa prefrontaalisen aivokuoren aktiivisuutta vähentävästi sekä locus coeruleukseen vakauttaen viireystilaa. Nämä vaikutukset vähentävät ahdistuneisuutta ja selittävät serotoniinijärjestelmään vaikuttavien lääkeaineiden ahdistuneisuutta poistavaa vaikutusta (Shelton ja Brown 2001). Masennuslääkkeillä voi olla myös edullisia neuroprotektiivisia vaikutuksia (Raid ja Stewart 2001).

Ahdistuneisuuslääkkeet

Aiemmin ahdistuneisuuden ja uni-häiriöiden hoitoon on vaihtelevalla menestyksellä käytetty etanolia, bromideja, paraldehydiä, barbituraatteja sekä meprobamaattia. Niiden käyttöön liittyi kuitenkin merkittäviä annostusongelmia, toksisia vaikutuksia sekä tottumusriski, jon-

ka takia 1950-luvun lopulla kehitetty bentsodiatsepiinit saavuttivat nopeasti merkittävän aseman ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Osalla potilaista ja erityisesti pitkäaikaiskäytössä niihin liittyy kuitenkin riippuvuusongelmia, tehon vähenemistä ja annoksen nostamistarvetta, jonka takia myös muita psyykenlääkkeitä (aiemmin tavanomaisia psykoosilääkkeitä ja trisyklisiä masennuslääkkeitä sekä 1990-luvulta lukien enenevässä määrin uusia masennuslääkkeitä) on käytetty ahdistuneisuushäiriöiden pitkäaikaishoidossa (Lepola 1999). Ahdistuneisuushäiriöihin on lisäksi kehitteillä uusia lääkeryhmiä, joiden vaikutustavat poikkeavat edellämäinituista.

Masennuslääkkeet ahdistuneisuushäiriöissä

Masennuslääkkeitä, mm. imipramiinia, on käytetty jo 1960-luvulta lähtien pitkäkestoisten ahdistuneisuushäiriöiden, kuten paniikkihäiriön hoitoon. Kuitenkin 1980/90-luvun taitteessa markkinoille tulleet pääasiassa serotoniinivälitteiseen toimintaan vaikuttavat masennuslääkkeet ja 1990-luvun puolivälin jälkeen käyttöön tulleet uudet kaksikanavaiset masennuslääkkeet ovat laajentaneet niiden käyttöä eri ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa joutuessa mm. uusien lääkeaineiden paremmasta siedettävyydestä.

Masennuslääkkeiden teho perustuu niiden säännölliseen käyttöön ja koko hoitovasteen esilletuleminen voi kestää useita kuukausia (taulukko 2). Käytettäessä masennuslääkkeitä ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa tulee hoito usein aloittaa pienellä aloitusannoksella, ja annoksen

suurentamisen tapahtua hitaasti alkuvaiheen haittojen välttämiseksi. Käytetyt hoitoannokset ovat kuitenkin samaa luokkaa kuin mielialahäiriöiden hoidossa (Leinonen ym. 2000). Ahdistuneisuushäiriöiden lääkehoito on usein pitkäaikaista, mutta lääkehoidon ajallista mitoittamista käsitteleviä tutkimuksia on vähän. Kliininen kokemus kuitenkin viittaa siihen, että 6–12 kuukauden lääkehoito on minimi useimmissa ahdistuneisuushäiriöissä. Masennuslääkkeiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset, joista tavallisimpia ovat alkuvaiheen pahoinvointi ja pidemmässä hoidossa seksuaaliset haittavaikutukset ja lisääntynyt hikoilu, eivät yleensä ole osoittautuneet esteeksi hoidon toteuttamiselle, mikä on erityisen tärkeää kun kyseessä on pitkäaikaista hoitoa edellyttävä häiriö. Lääkehoidon lopetusvaiheessa on usein perusteltua lopettaa lääkitys asteittain (Michelson ym. 2000).

Yleistynyt tuskaisuus

Yleistyneen tuskaisuuden keskeisiä oireita ovat ahdistuneisuus, ylihuolehtiminen ja niihin liittyvät erilaiset somaattiset oireet. Sen elinikäinen esiintyminen on 5–6 prosentin luokkaa, ja siihen liittyy usein muita samanaikaisia psykiatrisia häiriöitä, kuten masennusta ja päihteiden väärinkäyttöä. Pitkäkestoisena häiriönä siitä on usein merkittävää haittaa toimintakyvylle. Yleistyneen tuskaisuuden lääkehoitotutkimuksia on vähemmän kuin muiden ahdistuneisuushäiriöiden tutkimuksia, mutta esimerkiksi paroksetiinilla ja venlafaksiinilla suoritetuissa tutkimuksissa hoidon tehon alku on ollut nähtävissä 2–3 viikossa ja hoitovaste

on ollut parempi suuremmilla annoksilla (Allgulander ym. 2001).

Paniikkihäiriö

Paniikkihäiriölle on tunnusomaista voimakkaat psyykkiset ahdistuneisuuskohtaukset, joihin erilaisten somaattisten oireiden lisäksi liittyy kuolemanpelkoa tai hallinnan menettämisen ja hulluksi tulemisen pelkoa. Paniikkikohtauksia voi esiintyä spontaanisti tai liittyneinä erilaisiin tilanteisiin. Paniikkihäiriön elinikäiseksi esiintyvyydeksi on arvioitu noin kolme prosenttia (Suomen Akatemia 2000). Siihen liittyy myös merkittävä masennusriski, jolloin potilaiden oireisto on vaikeampi ja samanaikaissairastamiseen liittyy suurempi itsemurhariski sekä enemmän elämänlaadun heikkenemistä (Roy-Byrne ym. 2000).

Paniikkihäiriön hoidossa käytettiin aiemmin usein bentsodiatsepiineja, mutta nykyään selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät ovat paniikkihäiriön ensisijainen lääkehoito. Kaikkien meillä käytössä olevien serotoniiniselektiivisten masennuslääkkeiden teho on dokumentoitu paniikkihäiriön hoidossa.

Lääkehoitoa aloitettaessa tulee käyttää pientä annosta, joka nostetaan muutaman viikon kuluessa hoitotasolle. Hoitovaste saavutetaan yleensä 3–6 viikon kuluessa ja hoitoa tulisi jatkaa vielä ainakin 6–12 kuukautta toipumisen jälkeen (Lepola ym. 1998).

Sosiaalisten tilanteiden pelko

Sosiaalisten tilanteiden pelko on tavallisin ahdistuneisuushäiriö yleisväestössä. Epidemiologisissa tutkimuk-

Taulukko 2. *Bentsodiatsepiinien, buspironin ja masennuslääkkeiden ominaisuuksien vertailua*

| | <i>Bentsodiatsepiinit</i> | <i>Buspironi</i> | <i>Masennuslääkkeet</i> |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|--|
| <i>Kerta-annos tehokas</i> | <i>kyllä</i> | <i>kyllä</i> | <i>ei</i> |
| <i>Aika täyden hoitovaikutuksen alkuun</i> | <i>päiviä</i> | <i>viikkoja</i> | <i>viikkoja</i> |
| <i>Väsyttävyyys</i> | <i>kyllä</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> |
| <i>Riippuvuusmahdollisuus</i> | <i>kyllä</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> |
| <i>Haittaa suorituskykyä</i> | <i>kyllä</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> |
| <i>Vähentää vieroitusoireita</i> | <i>kyllä</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> |
| <i>Kerran päivässä annostus</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> | <i>kyllä</i> |
| <i>Teho samanaikaisessa masennuksessa</i> | <i>ei</i> | <i>ei</i> | <i>kyllä</i> |
| <i>Tavallisimmat haitat</i> | <i>väsymys, muistihäiriöt</i> | <i>levottomuus, hermostuneisuus</i> | <i>mahasuolikanavan oireet, seksuaaliset toimintahäiriöt</i> |

sisä sen esiintyminen on ollut noin 4–8 prosentin luokkaa, ja varsinkin useammissa suoritus- tai vuorovai-
kutustilanteissa esiintyvistä oireista on merkittävää haittaa kouluttautumiselle, työlle ja elämänlaadulle (Stein ym. 2000). Myös sen hoidossa uusista masennuslääkkeistä ja käyttäytymisterapiasta on hyötyä, ja ainakin vaikeimmissa oireistoissa näiden hoitomuotojen samanaikainen käyttö on perusteltua (Blomhoff ym. 2001). Masennuslääkkeiden käyttöä sosiaalisten tilanteiden pelon pitkäaikaishoidossa puoltaa myös tähän häiriöön liittyvä masennusriski. Masennusjaksoja esiintyy noin puolella potilaista, ja nuoruus- tai nuorella aikuisiällä alkavan sosiaalisten tilanteiden pelon katsotaan olevan myöhempien masennusjaksojen riskitekijä (Stein ym. 2001).

Pakko-oireinen häiriö

Pakko-oireista häiriötä pidettiin aikaisemmin harvinaisena, mutta epidemiologiset tutkimukset ovat muuttaneet käsityksiä sen esiintymisestä, koska 1–2,5 % aikuisväestöstä kärsii tästä ahdistuneisuushäiriöstä. Vaikka harvat potilaat toipuvat hoidolla täysin, on hoidon tavoitteena vähentää oireiden esiintymistä ja päivittäiseen elämään kohdistuvia haittoja. Lääkehoidosta hyötävien potilaiden oireet vähenevät yleensä 30–70 %, ja hoidosta hyötynneen potilaan hoitoa tulisi jatkaa ainakin vuoden ajan, usein pitempäänkin. Pakko-oireiseen häiriöön liittyy merkittävä vakavan masennustilan riski ja noin 60 % potilaista kärsii vakavasta masennuksesta jossakin elämänsä vaiheessa. Serotoniinin takaisinoton estoon perustuvat masennuslääkkeet ovat tehokkaita pakko-oireisen häiriön hoidossa ja käytetyt annokset ovat usein annostusalueen yläpäästä (Koponen ym. 1997). Pakko-oireisesta häiriöstä kärsivät potilaat eivät sensijaan hyödy bentsodiatsepiineistä tai psykoosilääkkeistä. Masennuslääkkeet ovat toimiva vaihtoehto myös niillä potilailla, joilla pakko-oireisen häiriön oireiden lisäksi esiintyy masentuneisuutta (Hoehn-Saric ym. 2000).

Lopuksi

Ahdistuneisuushäiriöt ovat tavallisia ja niihin liittyy merkittäviä haittoja subjektiivisen kärsimyksen, työkyvyn alenemisen ja samanaikaissairastamisen muodossa. Erityisesti pitkäkestoisten ahdistuneisuushäiriöiden hoitoihin on pyritty kehittämään aiempaa paremmin siedettyjä ja tottumusta aiheuttamattomia hoitomuotoja, joista esimerkkeinä ovat serotoniiniselektiivisten ja uusien kaksikanavaisten masennuslääkkeiden käyttö eri ahdistuneisuushäiriöissä. Lyhytkestoisen ahdistuneisuuden hoidossa bentsodiatsepiinit tarjoavat edelleen käytetyimmän lääkehoitomahdollisuuden, joskin niiden kaltaisesti vaikuttavia, mutta niiden haittavaikutuksia omaamattomia lääkkeitä pyritään jatkuvasti kehittämään.

Kirjallisuus

Allgulander C, Hackett D, Salinas E: Venlafaxine extended release (ER) in the treatment of generalized anxiety disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:15-22.

Blomhoff S, Haug TT, Hellström K, Holme I, Humble M, Madsbu HP, Wold JE: Randomized controlled general practice trial of sertraline, exposure therapy and combined treatment in generalized social phobia. *Br J Psychiatry* 2001;179:23-30.

Hoehn-Saric R, Ninan P, Black DW, Stahl S, Greist JH, Lydiard B, McElroy S, Zazacka J, Chapman D, Clary C, Harrison W: Multicenter double-blind comparison of sertraline and desipramine for concurrent obsessive-compulsive and major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:76-82.

Kendler KS, Myers J, Prescott CA, Neale MC: The genetic epidemiology of irrational fears and phobias in man. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:257-265.

Kessler RA, McGonagle KA, Zhao S ym: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.

Koponen HJ, Lepola U, Leinonen E, Jokinen R, Penttinen J, Turtonen J: Citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder. An open pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96:343-346

Lehtinen V, Joukamaa M, Lahtela K, ym. Prevalence of mental disorders among adults in Finland: Basic results from Mini Finland Health Survey. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:418-425.

Leinonen E, Lepola U, Koponen H: Ahdistuneisuuden lääkehoito. *Duodecim* 2000;116:2855-2864.

Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjödin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ: A controlled prospective 1-year trial of citalopram in treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:528-534.

Lepola U: Ahdistuneisuuden lääkehoidon kehitys. Kirjassa Kähkönen S, Partonen T: Mielen lääkkeet – lääkkeen mieli. *Duodecim*, Helsinki 1999.

Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Lønborg P, Tamura R, Tepner RG: Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br J Psychiatry* 2000;176:363-368.

Noyes R, Hoehn-Saric R: The anxiety disorders. Cambridge University Press, Cambridge 1998.

Raid IC, Stewart CA: How antidepressants work. New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001;178:299-303.

Roy-Byrne PP, Stang P, Wittchen H-U, Ustun B, Walters EE, Kessler RC: Lifetime panic-depression comorbidity in National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry* 2000;176:229-235.

Shelton RC, Brown LL: Mechanisms of action in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 12):10-15.

Stein MB, Torgrud LJ, Walker JR: Social phobia symptoms, subtypes and severity. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1046-1052.

Stein MB, Fuetsch M, Muller N, Höfler M, Lieb R, Wittchen H-U: Social anxiety disorder and the risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:251-256.

Suomen Akatemia: Paniikkihäiriö. Konsensuslausuma. Vammalan kirjapaino, Vammala 2000.

Tautiluokitus ICD-10. Psykiatria liittyvät diagnoosit. Stakes, Rauma 1997.

Galantamiini

Reminyl 4 mg, 8 mg, 12 mg tabl. ja 4 mg/ml oraaliliuos,
Janssen-Cilag, Italia/Belgia

Galantamiini on tarkoitettu Alzheimerin taudista johtuvan lievän tai kohtalaisen vaikean dementiaan hoidoon. Se on asetyylikoliinia hajottavan koliiniesteraasin estäjä eli vaikutusmekanismi on sama kuin muilla Alzheimer-lääkkeillä, donepetsiilillä ja rivastigmiinilla.

Farmakologia

Alzheimerin taudissa etuaivoista aivokuorelle nousevan kolinergisen hermotuksen toiminta heikkenee. Nykyisillä Alzheimerin taudin lääkkeitä pyritään parantamaan kolinergistä toimintaa estämällä presynaptista hermoista vapautuvan asetyylikoliinin hajoamista.

Asetyylikoliiniesteraasin eston lisäksi galantamiini sitoutuu nikotiinireseptoreihin ja voimistaa nikotiinergista neurotransmissiota.

Galantamiini imeytyy nopeasti ja sen hyötyosuus on lähes 90 %. Noin 75 % annoksesta eliminoiduu metaboloitumalla (CYP2D6 ja CYP3A4 osallistuvat) ja noin 20 % erittyy muuttumattomana virtsaan. T 1/2 on noin 8 h.

Vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta ovat käytön vasta-aiheita. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden sairauksia perifeeriset kolinergiset vaikutukset saattavat pahentaa (mm. ulkus, sydämen johtumishäiriöt, astma).

Voimakkaat CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjät (mm. paroksetiini, fluoksetiini, ketokonatsoli, erytromysiini) saattavat lisätä galantamiinin hyötyosuutta ja lisätä haittoja.

Teho

Viidessä III vaiheen satunnaistetussa tutkimuksessa galantamiinia verrat-

tiin plaseboon lievän tai kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin hoidossa. Yhden tutkimuksen kesto oli 3 kk (n=386), yhden 5 kk (n=978) ja kolmen tutkimuksen 6 kuukautta (n=1 843).

Lääkitysten vaikutusta kognitiivisiin toimintoihin arvioitiin käyttäen ADAS-testistöä, joka on suunniteltu Alzheimerin tautia sairastavien lääketehtöön arviointia varten. Hoitamattomilla potilailla ADAS-Cog-pisteet heikkenivät vuosittain keskimäärin 6–8 pistettä. Aikaisemmilla lääkkeillä ero hoidettujen ja plaseboryhmän potilaiden välillä on ollut n. 2–4 pistettä (Pirttilä ja Alhainen, TABU 3.1999).

Kokonaistilannetta seurattiin CIBIC-plus-asteikolla (lääkärin potilaasta tekemä yleisarviointi, johon sisältyy myös potilaasta huolehtivan henkilön antamia tietoja). Lisäksi arvioitiin selviytymistä päivittäisistä toiminnoista DAD- (*Disability Assessment in Dementia*) ja ADCS/ADL- (*Alzheimer's Disease Co-operative Study/Activities of Daily Living Inventory*) pisteytyksin. Kolmen ja viiden kuukauden tutkimuksissa arvioitiin myös käyttäytymishäiriöitä NPI- (*Neuropsychiatric Inventory*) asteikolla.

Kuuden kuukauden hoidon jälkeen ADAS-Cog-pisteiden ero galantamiini- ja plaseboryhmien välillä oli 3,0 annoksella 24 mg/vrk. Viiden kuukauden tutkimuksessa ero oli 2,9 annoksilla 16 mg ja 24 mg/vrk. Pienin käytetty annos, 8 mg/vrk, ei tuottanut plasebosta eroavaa vastetta.

Kuuden kuukauden hoidon jälkeen 53 % lumehoidetuista ja 66 % galantamiinilla hoidetuista potilaista oli CIBIC-plus-asteikolla arvioituna

joko ennallaan tai parempia kuin hoitoa aloitettaessa.

Päivittäisten toimintojen arvioinnissa merkitsevä ero galantamiinin ja plasebon välillä saavutettiin viiden kuukauden tutkimuksessa. Kuuden kuukauden tutkimusta jatkettiin avoimena toiset 6 kuukautta, ja vuoden hoidon jälkeen DAD-pisteet olivat lähtötasolla.

Käyttäytymishäiriöitä mittaava NPI-pisteluku lisääntyi lumehoidon ja 8 mg/vrk galantamiinin aikana, mutta pysyi muuttumattomana galantamiinia 16 mg/vrk ja 24 mg/vrk käyttäneillä potilailla. Ero saavutti tilastollisen merkittävyyden 5 kuukauden hoidon jälkeen.

Turvallisuus

Kaikkiaan 2 280 potilasta sai galantamiinia ja 1 205 potilasta lumelääkettä kontrolloiduissa tutkimuksissa. 784 potilasta käytti galantamiinia vähintään 6 kk:n ja 319 vähintään vuoden ajan.

Hoidon keskeytti haittavaikutusten takia 10 % galantamiinilla ja 7 % plasebolla hoidetuista. Haitat lisääntyivät suhteessa annokseen. Yleisimmät, hoidon alussa esiintyvät haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, mitkä olivat syynä kahteen kolmannekseen hoidon keskeyttämisestä. Muita yleisiä haittoja olivat ruokahaluttomuus (10 %) ja huimaus (10 %). Pahoinvointia, oksentelua ja ruokahaluttomuutta esiintyi naisilla lähes kaksi kertaa useammin kuin miehillä. Nykyisen annossuosituksen mukainen annoksen hitaampi suurentaminen (aikaisintaan neljän viikon välein) vähensi pahoinvoinnin esiintyvyyttä.

Galantamiini on asetyylikoliiniesteraasin estäjä lievän tai kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukaiseen hoidoon. Kliinisissä tutkimuksissa lääkettä on verrattu vain plaseboon, mutta vasteen yleisyys, hoidon teho ja haittavaikutukset näyttävät samanlaisilta kuin aikaisemmilla asetyylikoliiniesteraasin estäjillä, donepetsiilillä ja rivastigmiinilla. Kognitiivisten toimintojen paranemista nähtiin noin 5 %:lla plasebolla ja 15 %:lla galantamiinilla hoidetuista. Selvää annos-vaste-suhdetta ei osoitettu yli 16 mg annoksilla.

Levosimendaani

Simdax 2,5 mg/ml, infuusiokonsentraatti, Orion Oyj, Suomi

Levosimendaanin käyttötarkoitus on äkillisesti pahentuneen vaikean kroonisen sydämen vajaatoiminnan lyhytkestoinen hoito. *Valmistetta tulee käyttää lisähoitona vain silloin, kun tavanomainen lääkitys esim. diureeteilla, ACE:n estäjillä tai digitaalisglykosideilla ei riitä ja kun tarvitaan inotrooppista tukea.*

Lääke on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan sairaalassa, missä on kokemusta inotrooppisten aineiden käytöstä ja mahdollisuus potilaan tarkkaan seurantaan.

Levosimendaanihoito aloitetaan antamalla 10 minuutin 12–24 µg/kg aloitusinfuusio, minkä jälkeen annetaan 0,1 µg/kg/min jatkuvana infuusiona. Potilaan vaste arvioidaan 30–60 minuutin kuluttua, ja hoitoa jatketaan vasteen mukaan annoksilla 0,05–0,2 µg/kg/min.

Hemodynaamiset vaikutukset sydämen minuuttitilavuuteen ja keuhkovaltimon kiilapaineeseen kestävät vähintään vuorokauden sen jälkeen kun 24 tunnin infuusio on lopetettu. Tästä pidempiaikaisesta hemodynaamiikan parantumisesta vastaa elimistössä muodostuva pitkän puoliintumisajan omaava metaboliitti, ja siksi potilaita, joiden munuais- ja maksafunktio on huonontunut, on tarkkailtava ad 5 vrk (huonontunut eliminaatio).

Levosimendaania ei tule antaa vakavan maksan toimintahäiriön tai munuaisten vajaatoiminnan (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) yhteydessä. Vaikea hypotensio ja takykardia ja aiemmin sairastettu kääntyvien kärkeen takykardia ovat myös vasta-aiheita. Erityistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa levosimendaania potilaille, joilla on samanaikainen iskeeminen sydän- ja verisuonisairaus ja anemia. Mahdollinen hypokalemia on korjattava ennen hoitoa, sillä levosi-

mendaani voi aiheuttaa hypokalemiaa.

Farmakodynamiikka

Levosimendaani lisää supistuvien proteiinien kalsiumherkkyyttä sitoutumalla kalsiumriippuvaisesti sydämen troponiini C:hen. Se lisää sydämen supistusvoimaa, mutta ei vaikuta merkitsevästi kammioiden relaksaatioon. Levosimendaani avaa lisäksi ATP:sta riippuvaisia kaliumkanavia verisuonten sileässä lihaksessa, mikä johtaa vastussuonten ja kapasitanssilaskimoiden vasodilaatioon. Tämä onkin tärkeää parantuneen hemodynaamiikan ja kliinisen vasteen kannalta.

Sydämen vajaatoimintapotilailla levosimendaanin positiivinen inotrooppinen ja vasodilatoiva vaikutus johtaa lisääntyneeseen supistusvoimaan sekä esitäytön (*preload*) ja jälkikuorman (*afterload*) vähenemiseen ilman että sydämen diastolinen toiminta huononee.

Suuret annokset (0,4 µg/kg/min tai enemmän) ja yli 24 tuntia kestävät infuusiot nopeuttavat sydämen syketaajuutta ja niihin on joskus liittynyt QTc-ajan pitenemistä.

Farmakokinetiikka

Levosimendaani eliminoituu pääasiallisesti metaboloitumalla ja erittyy suurin piirtein yhtä paljon ulosteeseen ja virtsaan. Noin 5 % kokonaisannoksesta metaboloituu edelleen aktiiviseksi metaboliitiksi (OR 1896). Tämän pitkäaikaisen (T_{1/2} n. 80 h) metaboliitin farmakologisia ominaisuuksia ei ole kuitenkaan vielä kaikilta osin tutkittu. Vajaatoimintapotilailla metaboliitti poistuu elimistöstä hitaammin kuin terveillä. Liiallisen annostuksen yhteydessä metaboliitin määrä kasvaa,

mikä vaatii tavanomaista pidemmän seurannan.

In vitro -tutkimusten mukaan levosimendaani saattaa estää CYP2D6-entsyymiä.

Teho ja kliininen turvallisuus

Kaksoissokkoutettuun monikeskustutkimukseen osallistui 203 potilasta, joilla oli vaikea sydämen "low output" vajaatoiminta (ejektiofraktio ≤ 0,35, sydämindeksi < 2,5 l/min/m², keuhkovaltimon kiilapaine > 15 mmHg) ja jotka olivat inotrooppisen tuen tarpeessa. Potilaat saivat joko levosimendaania (latausannos 24 µg/kg 10 minuutissa ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona 0,1–0,2 µg/kg/min) tai dobutamiinia (5–10 µg/kg/min) 24 tunnin ajan. Vajaatoiminnan etiologia oli iskeeminen 47 %:lla potilaista ja 45 %:lla potilaista oli idiopaattinen dilatoiva kardiomyopatia. Potilaista 76 %:lla oli hengenahdistusta levossa. Tärkeimpiä poissulkukriteereitä olivat systolinen verenpaine alle 90 mmHg ja syketaajuus yli 120/min.

Ensisijainen päätetapahtuma oli sydämen minuuttitilavuuden nousu ≥ 30 % ja samanaikainen keuhkovaltimon kiilapaineen lasku ≥ 25 %, kun infuusio oli jatkunut 24 tuntia. Tämän saavutti 28 % levosimendaanilla hoidetuista potilaista ja 15 % dobutamiinilla hoidetuista potilaista (p=0,025). Hengenahdistusta mittaava pisteytys parani 68 %:lla oirehtivista levosimendaanihoidon ja 59 %:lla dobutamiinihoidon jälkeen. Väsyneisyyttä mittaava pisteytys parani 63 %:lla levosimendaanin jälkeen ja 47 %:lla dobutamiinin jälkeen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus 31 vuorokauden kuluessa oli 7,8 % levosimendaania ja 17 % dobutamiinia saaneiden joukossa.

Linetsolidi

Zyvoxid 2 mg/ml infuusioneste, 400 mg ja 600 mg kalvopäällysteiset tabletit ja 20 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
Pharmacia & Upjohn Caribe Inc., Puerto Rico

Zyvoxid on tarkoitettu pneumonian sekä iho- ja pehmytösa infektioiden hoitoon silloin, kun niiden tiedetään tai epäillään olevan linetsolidille herkien mikrobien aiheuttamia. Käyttöalue Euroopassa on suppeampi kuin USA:ssa hyväksytty.

Farmakodynamiikka

Linetsolidi on synteettinen bakteerilääke, joka kuuluu oksatsolidinoninimiseen mikrobilääkeryhmään. Vaikutusmekanismiltaan se on lähimpänä aminoglykosideja, tetrasykliinejä ja kloramfenikolia. Linetsolidi estää selektiivisesti bakteerien proteiinisynteesiä sitoutumalla bakteerin ribosomiin. Eläintutkimuksissa linetsolidi oli tehokas, kun sen pitoisuus plasmassa ylitti infektoivalle mikrobille määritetyn MIC-arvon vähintään 40 prosentin ajan koko antovälin keston.

Kliinisesti merkittävästi linetsolidi tehoaa pääasiassa grampositiivisiin bakteereihin. Potilaalle on annettava yhdistelmähoitoa, jos hänellä epäillään olevan samanaikaista gramnegatiivista taudinaiheuttajaa.

Linetsolidille herkkiä ovat mm. stafylokokit, ryhmien G ja C streptokokit, pneumokokki, enterokokit ja peptostreptokokit. Vaikutus on useimmille herkille kannoille bakteeristaattinen. Pneumokokin kohdalla se on bakterisidinen.

Indikaatioalueen infektioita aiheuttavista resistenteistä kannoista tärkeimpiä ovat hemofilukset, neisseriat ja pseudomonakset. Tehoa klamydioiden tai mykoplasman aiheuttamiin infektioihin ei myöskään ole osoitettu.

Farmakokinetiikka

Zyvoxid sisältää pääasiassa biologisesti aktiivia (s)-linetsolidia, joka metaboloituu inaktiiviseksi johdoksiksi. Suun kautta annettu linetsolidi imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 2 tunnin kuluessa tabletin annosta, ja imeytymisen on täydellistä. Ruoka ei vaikuta imeytymiseen merkitsevästi. Jakautumistilavuus on vakaassa tilassa keskimäärin 40–50 litraa terveillä aikuisilla. Linetsolidi sitoutuu plasman proteiineihin noin 30-prosenttisesti pitosuudesta riippumatta.

Linetsolidi erittyy vakaassa tilassa pääasiassa virtsaan muuttumattomana (30–35 %) ja karboksimetaboliitteina (50 % annoksesta). Ulosteeseen erittyy vain metaboliitteja. 600 mg:n kerta-annoksen jälkeen altistus linetsolidin kahdelle päämetaboliitille plasmassa 7–8-kertaistui potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Linetsolidin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka ei muutu potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa.

Lapsilla ja nuorilla (3 kk–17 v) linetsolidin puhdistuma ruumiinpainon perusteella on suurempi kuin aikuisilla. Kun yli 5-vuotiaille lapsille annettiin 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa, altistus läheni tasoa, joka saavutetaan antamalla linetsolidia aikuisille 600 mg kahdesti vuorokaudessa. Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan vielä anna annossuositusta lapsille, vaan katsoo kokemuksen olevan toistaiseksi riittämätöntä.

Vanhuksilla linetsolidin farmakokinetiikka ei muutu. Naisilla on pienempi jakautumistilavuus kuin miehillä, ja puhdistuma on noin 20 % pienempi ruumiinpainon suhteen korjattuna. Erolla ei ole ollut merkittävää vaikutusta tehoon tai turvallisuuteen.

Interaktiot

Linetsolidi on monoamiinioksidasiin (MAO) estäjä. MAO-inhibitio on samanasteista kuin moklobemidillä. Koska moklobemidin valmisteyhteenvedossa ei ole varoituksia tyramiini-pitoisista ruoista, ei niitä linetsolidillekaan vaadittu. Lääke aiheutti kliinisesti merkitsevän systolisen verenpaineen nousun yhteiskäytössä pseudoefedriinin tai fenyylipropanoliamiinin kanssa. Vaikkakaan tutkimuksissa ei havaittu interaktioita dekstrometorfaanin, paroksetiinin, petidiinin tai salbutamolin kanssa, tulisi yhteiskäyttöä näiden kanssa välttää mahdollisten haittavaikutusten takia. Varfariinin kanssa käytettäessä protrombiiniaikoja tulee seurata.

Kliiniset tutkimukset

Linetsolidivalmisteilla on tehty 23 faasin I, kymmenkunta faasin II ja 15 faasin III tutkimusta, joissa lääkkeellä on hoidettu yli 3 000 potilasta. Yksittäisissä tutkimuksissa lääke on hyväksytyn käyttöalueen lisäksi todettu tehokkaaksi enterokokin aiheuttamassa gastroenteriitissä ja lasten välikorvatulehduksessa.

Kaikissa tutkimuksissa linetsolidi on ollut yhtä tehokas tai tehokkaampi kuin ensilinjän vaihtoehtoihin kuuluneet vertailuhoidot. Sairaalapneumoniassa 600 mg:n kertannos suun kautta oli tarpeen, eikä atstreonaamin tai aminoglykosidin kombinaatiosta ollut merkittävää hyötyä. Iho- ja pehmytosainfektioissa vertailuaineina oli pääasiassa antistafylokokkibeetalaktaameja. Osa infektioista oli kuitenkin streptokokkien aiheuttamia. Linetsolidi oli lähes yhtä tehokas kuin vankomysiini MRSA:n eradikaatiossa: 61 % vs. vankomysiini 63 %.

Linetsolidi on ensimmäinen suun kautta otettava lääke vankomysiiniresistentin enterokokki-infektion hoitoon, jonka teho oli yli 80 % kahdessa viikossa. Britannian lääkevalvontaviranomainen oli esittänyt lääkkeen käytön rajaamista resistenssin synnyn ehkäisemiseksi vain toisen linjan antibiootiksi ja sairaalakäyttöön.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa vakavat verenpaineen nousutapaukset ovat olleet harvinaisia (< 1 %). Arytmian ja flushingin esiintyvyys on ollut kolminkertaista plaseboon nähden. Käytännössä luuydintä salpaava vaikutus lieene merkityksellisin haittaominaisuus. Anemian, leukopenian ja trombosytopenian esiintyminen on alle kahden viikon hoidossa kuitenkin ollut alle 1 %. Muutoin haittavaikutusprofiili on kuin muilla laajakirjaisilla antibiooteilla: kandidiaasi, sieni-infektiot ja mahasuolikanavan oireet. Keskushermostohaitat (päänsärky ja sekavuus) viittaavat siihen, että aine läpäisee veri-aivoesteen. Verenpaineen kontrolloimattoman nousun vuoksi on valmisteyhteenvedon kontraindikaatioihin varmuudeksi lueteltu lukuisia tautitiloja, joissa myös esiintyy verenpaineen nousua. Pankreatiittia on linetsolidilla esiintynyt enemmän kuin vertailuvalmisteilla.

Haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneitä on kliinisissä tutkimuksissa ollut n. 3 %. Mortaliteetti (5 %, huonokuntoisia sairaalapotilaita) ja vakavien haittavaikutusten yleisyys ei linetsolidiryhmissä ole ollut suurempi kuin vertailuhoidoilla.

Rekisteröinnin jälkeen USA:ssa on arvioitu käytetyn 12 000 hoito-kuuria, joiden aikana on raportoitu kaikkiaan 69 spontaania haittailmoitusta, joista 22 tapausta oli luokiteltu vakaviksi.

Eläinkokeiden perusteella linetsolidilla ei ole teratogeenista tai karsinogeenista vaikutusta kliinisillä annostasoilla. Urosrotilla se vähensi jo annostasolla 50 mg/kg/vrk (neljä viikkoa) merkittävästi siittiöiden määrää ja esti niiden kypsymistä. Epäedullinen vaikutus fertiliteettiin oli hitaasti (14 viikkoa) palautuva.

Linetsolidi on uudentyyppinen antibiootti, jolla on käyttöä tarkoin rajatulla alueella. Käyttöindikaatioiksi on hyväksytty linetsolidille herkkien mikrobien aiheuttamat sairaalakeuhkokuume, avohoitokeuhkokuume ja iho- ja pehmytkudosinfektiot. Resistenssiä esiintyy herkissä mikrobeissa hyvin vähän. Sen yleistymisen estämiseksi ja lääkkeen tehon säilyttämiseksi on indikaatioalue syytä pitää suppeana. Vaikka lääke on hyvin siedetty, eivät ihmisellä tehdyt selvitykset mahdollisesta siittiötoksisuudesta ole vielä perusteellisia.



Hellevi Ruokonen

KLIINISEN HAMMASHOIDON ERIKOISHAMMASLÄÄKÄRI, HLT, MSc
Suu- ja leukasairauksien klinikka
Kirurginen sairaala
HUS

Lääkkeet ja ikenen liikakasvu

Ikenen liikakasvua (ienhyperplasiaa) haittavaikutuksenaan aiheuttavista lääkkeistä merkittävimmät ovat siklosporiini (1) ja kalsiumkanavan salpaajat (2,3). Myös fenytoiiniin on kuvattu aiheuttaneen ikenen liikakasvua (4), (taulukko). Fenytoiiniin aiheuttamaa ikenen liikakasvua hammaslääkäri näkee kuitenkin yhä harvemmin, koska nykyisin epilepsian hoidossa käytetään myös muita lääkkeitä.

Ikenen liikakasvusta on aiemmin kirjallisuudessa käytetty termiä ienhyperplasia. Ienhyperplasialla tarkoitetaan tilaa, jossa kudoksen solujen lukumäärä on lisääntynyt. Histologisesti tarkasteltuna lääkkeen aiheuttamassa ikenen liikakasvussa fibroblastien lukumäärä ei ole huomattavasti lisääntynyt, mutta niiden tuottaman kollageenin ja soluväliaineen määrä on kasvanut mahdollisesti hidastuneen metabolian vuoksi (5,6). Tästä syystä englanninkielisessä kirjallisuudessa nykyisin käytetään useimmiten termiä gingival overgrowth tai gingival enlargement ja suomenkielisessä kirjallisuudessa termiä ikenen liikakasvu.

Ikenen liikakasvu haittaa hampaiden ja hammasvälien normaalia päivittäistä puhdistamista ja kerää plakkia ja siten voi ylläpitää ientu-

Lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa ikenen liikakasvua.

| | |
|-------------------------------|---|
| • Siklosporiini | Sandimmun |
| • Kalsiumkanavan salpaajat | |
| Diltiatseemi | Cardizem, Dilmin, Dilpral, Dilem, Viazem |
| Verapamiili | Chronovera, Isoptin, Vermin, Verpacor, Verpamil |
| Dihydropyridiini johdannaiset | |
| - amlodipiini | Norvasc |
| - felodipiini | Hydac, Plendil |
| - isradipiini | Lomir |
| - lerkaniidipiini | Zanidip |
| - nifedipiini | Adalat, Nifangin, Nifedemin, Nifecor |
| - nisoldipiini | Syscor |
| - nilvadipiini | Escor |
| • Fenytoiini | Hydantin |

lehdusta. Toisaalta liikakasvun kehittymistä edesauttaa huonoon suuhygieniaan liittyvä ientulehdus tai jo pidemmälle hampaiden kiinnityskudoksiin edennyt tulehdussairaus, parodontiitti.

Ikenen liikakasvu alkaa usein interdentaaliväleistä ienpapilloista ja on yleensä prominoivampi hampaiden labiaalipinnoilla kuin palatinaalili- tai linguaalipinnoilla. Vaikeissa tapauksissa liikakasvu on yleistynyt koko hampaiston alueelle ja saattaa

ulottua jopa hampaiden okklusaalipinnoille asti haitaten pureskelua (kuva 1 a ja b).

Usein ikenen liikakasvu on paitsi kosmeettinen myös toiminnallinen haitta. Siklosporiinin kohdalla tulee myös ottaa huomioon, että sen haittavaikutuksena voi kehittyä maligniteetteja, kirjallisuudessa on kuvattu levyepiteelikarsinoomaa ja Kaposin sarkoomaa (7,8). Tämän vuoksi liikakasvu tulee poistaa kirurgisesti ja ottaa kudoksenäyte histologista tutkimusta varten (9).

Siklosporiini

Siklosporiini on immunosuppressiivinen aine, jota käytetään hylkimisreaktioiden ehkäisemiseen munuaisen-, maksan-, sydämen-, sydämen/keuhkon-, keuhkon- tai haimansiirroissa. Sitä käytetään myös luuytimensiirroissa sekä käänteishyljinnän (GVH-taudin) ehkäisemiseen ja hoitoon. Muita käyttöaihteita ovat ni-

Kuva 1 a ja b. **Sydämensiirtopotilas, jolla on siklosporiini- ja kalsiumkanavan salpaajalääkitys.** Potilaalla huomattava ikenen liikakasvu, joka poistettiin kirurgisesti. a=ennen hoitoa, b=hoidon jälkeen.



velreuman, nefroottisen syndrooman, endogeenisen uveitin, vaikean psoriaasin ja vaikean atooppisen dermatiitin hoito (10, 11).

Siklosporiini on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Se estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä inhiboimalla T-solujen proliferaatiota. Solutasolla siklosporiini estää lymfokiinien, mukaan lukien interleukiini-2:n tuotannon ja vapautumisen. Siklosporiini salpaa T-solujen aktivaation solusyklin alkuvaiheessa estämällä lymfokiinien vapautumista. B-solujen toimintaan sillä on vähemmän vaikutusta eikä se haittaa hematopoeesia tai vaikuta fagosyyttien toimintaan (10,12,13).

Siklosporiinin aiheuttama ikenen liikakasvu kuvattiin ensimmäisen kerran vuonna 1983 (1). Elinsiirtopotilailla liikakasvun vallitsevuus vaihtelee laajasti eri tutkimusten mukaan (8 %–70 %), mikä todennäköisesti johtuu erilaisista potilasryhmistä (11,14). Lapsilla sen prevalenssiksi on raportoitu jopa 80 % (15,16). Lapsella fibroottinen paksu ien voi ehkäistä pysyvien hampaiden normaalia puhkeamista (kuva 2 a ja b). Hampaattomilla alueilla ei ole kirjallisuudessa kuvattu siklosporiinin aiheuttamaa liikakasvua.

Liikakasvu alkaa tyypillisesti ienpapilloista. Kasvamaan päässyt ylimääräinen kudus on usein poistettava kirurgisesti ennen kuin potilaan normaali suuhygienian ylläpito on edes mahdollista (kuva 3 a ja b).

Kalsiumkanavan salpaajat

Ensimmäinen tapauselostus kalsiumkanavan salpaajan aiheuttamasta ikenen liikakasvusta liittyi nifedipiiniin (2). Myös verapamiiliin (3), amlodipiiniin (17), felodipiiniin (18) ja diltiatseemiin (19) haittavaikutuksena on raportoitu ikenen liikakasvua. Kliinisesti kalsiumkanavan salpaajien aiheuttama ikenen liikakasvu on samankaltainen kuin siklosporiinin tai fenytoiinin aiheuttama, kuva 4 a ja b.

Munuaisensiirtopotilailla käytetään usein kalsiumkanavan salpaajia kohonneen verenpaineen hoitoon. Siklosporiinin lisäksi nifedipiiniä saavilla munuaisensiirtopotilailla on suurempi riski liikakasvun kehittymiselle (9,20). Munuaisensiirtopoti-

Kuva 2 a ja b. 7-vuotias munuaisensiirtopotilas, jolla on siklosporiinilääkitys. Yläetuhammasalueella ienkudos on fibroottisen paksu ja ehkäisee pysyvien hampaiden puhkeamista (a). Potilaalle tehtiin yleisanestesiassa ienleikkaus, jossa paljastettiin pysyvät yläetuhampaat. Kuva (b) 2 viikkoa toimenpiteestä.



Kuva 3 a ja b. Sydämensiirron ja munuaisensiirron saanut potilas, jolla on siklosporiini- ja kalsiumkanavan salpaajalääkitys. Marginaalinen ien on tulehtunut ja ienpapillat kasvaneet, estäen hampaiden normaalia kotihoitoa (a). Liikakasvu poistettiin kirurgisesti, hammaskivi ja bakteeripeitteet poistettiin, ja potilaalle opastettiin hampaiden oikea kotihoito. b=hoidon jälkeen.



Kuva 4 a ja b. Potilaalla felodipiinilääkitys, jonka haittavaikutuksena kehittyi ikenen liikakasvua. Lisäksi potilaalla hoitamaton hampaiden kiinnityskudos sairaus, parodontiitti. a= ennen hoitoa, b= hoidon jälkeen.



lailla tutkimuksen mukaan liikakasvun laajuus ja vaikeusaste korreloi merkittävästi siklosporiinipitoisuuden plasmassa (21).

Fenytoiini

Fenytoiinin aiheuttama ikenen liikakasvu kuvattiin lääketieteellisessä kirjallisuudessa ensimmäisen kerran yli 60 vuotta sitten (4). Tutkimuksissa on havaittu korrelaatio bakteeriplakin ja hammaskiven sekä fenytoiinin aiheuttaman ikenen liikakasvun välillä (22,23). Liikakasvu alkaa tyypillisesti ienpapilloista ja lokalisoituu usein etuhammasalueelle. Liikakasvua voi olla koko hampaiston alueella. Myös hampaattomilla alueilla on kuvattu fenytoiinin aiheuttamaa liikakasvua (24).

Hoito

Ikenen liikakasvun hoitona on sen kirurginen poisto. Liikakasvu voidaan poistaa tekemällä gingivektomiatoimenpide tai parodontaalinen läppäleikkaus (25). Gingivektomia-toimenpiteen yhteydessä haavapinta käsitellään usein CO₂-laserilla. Laserin käytön etuna on hyvä hemostaasi, postoperatiivisen kivun ja turvotuksen väheneminen sekä laserin haavapintaa steriloiva vaikutus. Potilaalle tulee laatia koko hampaiston hoitosuunnitelma siten, että ennusteeltaan huonot hampaat poistetaan ja tehdään parodontologinen perushoito, minkä yhteydessä poistetaan paikka- ja kruunuylimäärät sekä hammaskivi, ja opastetaan potilaalle oikea hampaiden puhdistustekniikka. Lisäksi plakkia retentoivat ka-

riesmuutokset paikataan. Liikakasvun ehkäisyssä on välttämätöntä hampaiden huolellinen kotihoito ja ammattimainen puhdistus hammaslääkärin tai erikoishammashoitajan toimesta yksilöllisesti arvioitun ylläpitohoitovälin mukaisesti, joidenkin potilaiden kohdalla jopa muutaman kuukauden välein.

Siklosporiinia saavan elinsiirtopotilaan tulee saada mikrobilääkeprofylaksia verenvuotoa aiheuttavissa hammashoitotoimenpiteissä. Lisäksi kun siklosporiinia saavalle potilaalle suunnitellaan mikrobilääkehoitoa, on otettava huomioon mikrobilääkkeen ja siklosporiinin mahdollinen interaktio. Esimerkiksi erytromysiini, doksisykliini ja flukonatsoli nostavat siklosporiinin pitoisuutta plasmassa.

Kirjallisuudessa on kuvattu tapausselostuksia atsitromysiinin käytöstä siklosporiinin indusoiman ikenen liikakasvun hoidossa (26,27). Atsitromysiini on atsalidien ryhmään kuuluva makrolidiantibiootti. Lääkeaine sitoutuu voimakkaasti kudoksiin; farmakokineettisissä tutkimuksissa on voitu kudoksista mitata huomattavasti korkeampia pitoisuuksia kuin plasmasta. Atsitromysiinin ja siklosporiinin yhteisvaikutuksista ei ole kuitenkaan tutkimuksia, minkä vuoksi hoitoa tulee miettiä perusteellisesti ennen kuin näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (10).

Yhteenveto

Siklosporiinin, kalsiumkanavan salpaajien ja fenytoiinin aiheuttaman ikenen liikakasvun patogeenia ei tunneta. Kyseessä on ilmeisesti monen eri tekijän yhteisvaikutus. Näille lääkkeille on yhteistä, että ne vaikuttavat solukalvolla kalsiumionien sisäänvirtaukseen estävästi. Aina ei ole mahdollisuutta vaihtaa lääkettä toiseksi. Sen vuoksi hoitovaihtoehtoksi jää ikenen liikakasvun kirurginen poisto, parodontiumin hoito ja huolellinen potilaan oma kotihoito, koska liikakasvun kehittymistä edesauttavat huonoon suuhygieniaan liittyvä plakki ja sen aiheuttamat tulehdukselliset muutokset.

Kirjallisuus

1. Rateitchak-Plüss EM, Hefti A, Lörtscher R, Thiel G. Initial observation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. *J Clin Periodontol* 1983; 10: 237-246.
2. Lederman D, Lumerman H, Reuben S, Freedman PD. Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. *Oral Surg* 1984; 57: 620-622.
3. Mehta AV, Chidambaram B, O'Riordan AC. Verapamil-induced gingival hyperplasia in children. *Am J Orthodontol* 1992; 124: 535-536.
4. Kimball OP. The treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoinate. *JAMA* 1939; 112: 1244-1245.
5. Lucas RM, Howell LP, Wall BA. Nifedipine-induced gingival hyperplasia. A histochemical and ultrastructural study. *J Periodontol* 1985; 56: 211-215.
6. Tipton DA, Fry HR, Dabbous MKh. Altered collagen metabolism in nifedipine-induced gingival overgrowth. *J Periodontol Res* 1994; 29: 401-409.
7. Varga E, Tyldesley WR. Carcinoma arising in cyclosporin-induced gingival hyperplasia. *Br Dent J* 1991; 171: 26-27.
8. Qunibi WY, Akhtar M, Ginn E, Smith P. Kaposi's sarcoma in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 349-352.
9. Morgan JD, Swarbrick MJ, Edwards CM, Donnelly PK. Cyclosporin, nifedipine and gingival hyperplasia: a randomized controlled study. *Transpl Int* 1994; 7, Suppl 1: S320-321.
10. Pharmacia Fennica 2001; 1764-1767.
11. Rees TD, Levine RA. Systemic drugs as a risk factor for periodontal disease initiation and progression. *Compendium* 1995; 16: 20-42.
12. Borel JF. The history of cyclosporin A and its significance. In D.J.G. White (ed), *Cyclosporine A* (pp.5-17). New York 1982, Elsevier Biomedical.
13. Larsson EL. Cyclosporin A and dexamethasone suppress T cell response by selectively acting at distinct sites of the triggering process. *J Immunol* 1980; 128: 2828-2833.
14. Daley TD, Wysocki GP, Day C. Clinical and pharmacologic correlations in cyclosporine-induced gingival hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 417-421.
15. Allman SD, McWhorter AG, Seale NS. Evaluation of cyclosporine induced gingival overgrowth in the pediatric transplant patients. *Pediatr Dent* 1994; 16: 36-40.
16. Karpinia AK, Matt M, Fennell III SF, Hefti FA. Factors affecting cyclosporine-induced gingival overgrowth in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Dent* 1996; 18: 7: 450-455.
17. Seymour RA, Ellis JS, Thomason JM, Monkman S, Idle JR. Amlodipine-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 281-283.
18. Lombardi T, Fiore-Donno G, Belser U, DiFelice R. Felodipine-induced gingival hyperplasia: a clinical and histologic study. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 89-92.
19. Bullon P, Machuca G, M-Sahuquillo A. Clinical assessment of gingival size among patients treated with diltiazem. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 300-304.
20. O'Valle F, Mesa F, Aneiros J, Gómez-Morales M, Lucena MA, Ramirez C, Revellés F, Moreno E, Navarro N, Caballero T, Masseroli M, Garcia del Moral R. Gingival overgrowth induced by nifedipine and cyclosporin A. Clinical and morphometric study with image analysis. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 591-597.
21. Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 706-709.
22. Addy V, McElnay JC, Eyre DG, Campbell N, D'Arcy PF. Risk factors in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 1983; 54: 373-377.
23. Penarrocha-Diago M, Bagan-Sebastian JV, Vera-Sempere F. Diphenylhydantoin-induced gingival overgrowth in man: A clinicopathological study. *J Periodontol* 1990; 61: 571-574.
24. Bredfeldt GW. Phenytoin-induced hyperplasia found in edentulous patients. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 61-64.
25. Pilloni A, Camargo PM, Carere M, Carranza FA Jr. Surgical treatment of cyclosporine A- and nifedipine-induced gingival enlargement: gingivectomy versus periodontal flap. *J Periodontol* 1998; 69: 791-797.
26. Nash MM & Zaltzman JS. Efficacy of azithromycin in the treatment of cyclosporine-induced gingival hyperplasia in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65(12): 1611-1615.
27. Nowicki M, Kokot F & Wiecek A. Partial regression of advanced cyclosporin-induced gingival hyperplasia after treatment with azithromycin. A case report. *Ann Transplant* 1998; 3: 25-27.

Ehkäisytablettien turvallisuutta arvioitu Euroopan lääkearviointivirastossa

Kolmannen polven ehkäisytablettien eli etinyyliestradiolia (estrogeenia) ja gestodeenia tai desogestreelia sisältävien yhdistelmävalmisteiden käyttöön on julkisuudessa liitetty lisääntynyt laskimoveritulpan vaara. Tiedossa oleva ehkäisytablettien käyttöön liittyvä lisääntynyt laskimoveritulpan vaara on vähäinen ohjeiden mukaisessa käytössä ja pienempi kuin raskauteen liittyvä laskimoveritulpan vaara. Tutkimusten mukaan riskien ero myös toisen ja kolmannen polven ehkäisytablettien välillä on pieni.

Asiaa on selvitelty perusteellisesti vuoden 1995 jälkeen muun muassa Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) lääkevalmistekomiteassa (CPMP). EMA on julkaissut viimeisimmän kannanottonsa 29.9.2001 ja asiaa koskevan arviointiläusannon kotisivuillaan www.emea.eu.int.

Laskimoveritulpan vaara vähäinen

Kaikkien oraalisten estrogeenia ja keltarauhashormonijohdoksia (esim. gestodeenia, desogestreelia ja levonorgestreelia) sisältävien ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy tunnetusti lisääntynyt laskimoveritulpan vaara. Julkaistujen väestötutkimusten perusteella gestodeenia tai desogestreelia sisältävien yhdistelmävalmisteiden, niin kutsuttujen kolmannen polven ehkäisyvalmisteiden käyttöön voi liittyä lievästi lisääntynyt laskimoveritulpan vaara levonorgestreelia sisältäviin eli toisen polven valmisteisiin verrattuna. Suhteellinen riski vaihtelee eri tutkimuksissa, mutta on keskimäärin korkeintaan kaksinkertainen. Kaikki tutkimukset eivät ole osoittaneet suurentunutta vaaraa. Tulokset koskevat pelkästään sellaisia valmisteita, joissa etinyyliestradiolin (estrogeenin) annos on 20 µg tai enemmän. Ei ole varmuutta, voidaanko tuloksia yleistää sellaisiin valmisteisiin, joissa on estrogeenia 15 µg.

Vaikka suhteellinen riski kolmannen ja toisen polven valmisteiden välillä voi vaikuttaa merkittävältä, absoluuttinen ero riskissä on pieni. Laskimoveritulpan ilmaantuvuus hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jotka eivät käytä ehkäisytabletteja, on noin 5–10 tapausta

100 000 naisvuotta kohden. Toisen polven valmisteita käyttävillä naisilla ilmaantuvuus on noin 20 tapausta 100 000 naisvuotta kohden. Vastaavasti kolmannen polven valmisteiden käyttöön voi liittyä 10–20 laskimoveritulppatapauستا enemmän 100 000 naisvuotta kohden verrattuna toisen polven valmisteita käyttäviin naisiin. Riski on käyttäjälle suurin ensimmäisen vuoden aikana. Laskimoveritulpan komplikaatioihin liittyvä kuolleisuus on al-

hainen, noin 1–2 %. Suomessa ehkäisytabletteja käyttää n. 220 000 naista. Haittavaikutusrekisteriin on 1970-luvun alusta lähtien raportoitu ehkäisytablettien käytön yhteydessä 10:stä laskimoveritulppaan menehtyneestä henkilöstä.

Laskimoveritulpan vaara otettu huomioon

Ehkäisytablettien käyttöön liittyvästä lisääntyneestä laskimoveritulpan vaarasta kerrotaan Suomessa myyntiluvan saaneiden ehkäisytablettien valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa, minkä kautta seikka on lääkkeitä määrävien lääkäreiden ja myös käyttäjien tiedossa.

Kolmannen polven ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvät haittavaikutukset nousivat julkisuudessa esille vuoden 1995 aikana. Tämän jälkeen Suomessa valmisteiden valmisteyhtenvetoihin lisättiin aikaisempaa tarkempia tietoja mahdollisista haittavaikutuksista.

Kolmannen polven ehkäisytabletteja ei aihetta vaihtaa

Läkelaitos seuraa myyntiluvan saaneiden lääkkeiden aiheuttamia haittavaikutuksia eikä eri valmisteiden kesken ole voitu havaita merkittäviä eroja. Edellä mainittujen tutkimustulosten ja haittavaikutuksista kerättyjen tietojen perusteella gestodeenia tai desogestreelia sisältävän ehkäisytabletin vaihtaminen muuhun suun kautta otettavaan ehkäisytablettiin ei siten ole aiheellista.

Ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvistä kysymyksistä tulee keskustella ensisijaisesti hoitavan lääkärin kanssa.

Suomessa myyntiluvan saaneet yhdistelmäehkäisytabletit

- *Etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävät valmisteet (ns. toisen polven ehkäisytabletit)*

*Loette, Loette 28
Microgynon
Miranova
Trikvilar
Trinordiol*

- *Etinyyliestradiolia ja gestodeenia tai desogestreelia sisältävät valmisteet (ns. kolmannen polven ehkäisytabletit)*

*Femoden
Gracial
Harmonet
Laurina, Laurina 28
Marvelon
Mercilon
Meliame
Minesse
Minulet
Mirelle
Tri-Femoden
Tri-Minulet*

- *Muut yhdistelmäehkäisytabletit*

*Cilest, Cilest 28
Cyprindiol
Diane Nova
Femilar
Yasmin*

Tulehduskipulääkkeiden kulutus ja itsehoitoon siirtämisen vaikutus käyttömääriin

Asetyylisalisyylihappo ja sitä sisältävät lukuisat yhdistelmävalmisteet sekä parasetamoli ovat perinteisesti olleet ilman reseptiä saatavia kivun ja kuumeen hoitoon tarkoitettuja valmisteita Suomessa. Uudemmat tulehduskipulääkkeet ibuprofeeni ja ketoprofeeni siirrettiin myöhemmin näiden rinnalle itsehoitoon. Tulehduskipulääkkeiden kulutuksesta on käyty paljon keskustelua. Itsehoitoon siirron on oletettu lisäävän valmisteiden myyntiä mm. helpomman saatavuuden ja yleisölle sallitun markkinoinnin vuoksi. Tulehduskipulääkkeiden itsehoitoon siirron vaikutuksista niiden kulutukseen on tehty katsaus (1). Tässä artikkelissa on katsauksen lukuja täydennetty vuoden 2000 kulutustiedoilla. Tarkastelun kohteena on tulehduskipulääkkeiden sekä parasetamolin kulutus (DDD/1 000 as/vrk) vuosina 1989–2000.

Tulehduskipulääkevalikoima

Vuonna 1989 reseptillä myytävien tulehduskipulääkkeiden valikoima koostui 17 lääkeaineesta/aineiyhdistelmästä. Vuonna 2000 näistä oli yhä käytössä 13, lisäksi markkinoille on vuosien varrella tuotu 7 uutta lääkeainetta ja 2 uutta lääkeaineiyhdistelmää. Uusimpana lisänä valikoimaan ovat tulleet COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet.

Itsehoidossa lääkevalikoima on viime vuosina selkiytynyt, ja tällä hetkellä tulehduskipulääkkeeksi on saatavilla ketoprofeenia ja deksibuprofeenia sellaisenaan sekä asetyylisalisyylihappoa, ibuprofeenia ja parasetamolia sekä yksinään että

yhdistelmävalmisteina, joissa muina vaikuttavina aineina on C-vitamiini, kofeiini ja/tai yskänlääke. Vuonna 1998 särkylääkkeiden myyntilupien uudistamisen yhteydessä arvioitiin, että fenatsonia, kahta tai useampaa salisyylihapon johdannaista tai kodeiinin ja kofeiinin yhdistelmiä sisältävät yhdistelmävalmisteet eivät ole nykypäivänä teholtaan ja turvallisuudeltaan tarkoituksenmukaisia, eikä niiden myyntilupia ei enää uusittu.

Ibuprofeeni ja ketoprofeeni itsehoitoon

Ibuprofeenin 200 milligramman 20 tabletin pakkausten ensimmäiset itsehoitovalmisteet tuotiin kauppaan vuonna 1987 ja 400 milligramman 10 tabletin pakkauskoko kesäkuussa 1989. Koska itsehoitovalmisteet on tarkoitettu pääasiassa tilapäiseen käyttöön, on ibuprofeenin kokonaismäärä itsehoitopakkauksissa rajoitettu neljään grammaan. Näin toteutettuna ibuprofeenin itsehoitokäytössä ei ole havaittu erityisiä turvallisuusriskejä. Vuonna 2000 ibuprofeenin osuus itsehoitokipulääkkeiden vähittäismyynnin arvosta oli 55 % ja kulutuksesta 59 %.

Ketoprofeenin itsehoitotavallisuus on ollut ongelmallisempi. Ketoprofeenin 50 milligramman pienet pakkauskoot (15 kapselia ja 10 tablettia) siirrettiin itsehoitoon kesäkuussa 1992 ja tuotiin markkinoille syyskuussa 1992. Pian tämän jälkeen käynnistyi keskustelu ketoprofeenin tehosta ja turvallisuudesta suurilla annoksilla. Tiedon kertyessä kävi ilmi, että useissa tapauksissa

riittävä teho saavutetaan jo 25 milligramman kerta-annoksella ja että tehon lisäys annosta nostettaessa ei ole enää niin merkittävää. Haittavaikutukset sen sijaan lisääntyvät selvästi annosta nostettaessa (2). Tämän vuoksi ei ollut tarkoituksenmukaista pitää 50 milligramman vahvuutta itsehoidossa. Se siirrettiin takaisin reseptille heinäkuussa 1996, jolloin itsehoitoon jäivät ketoprofeenin 25 milligramman vahvuisten valmisteiden pienet pakkauskoot.

Tulehduskipulääkkeiden kokonaiskulutus

Viimeisten 12 vuoden aikana tulehduskipulääkkeiden kokonaiskulutus (DDD/1 000 as/vrk) on kasvanut 16 % (itsehoitolääkkeet 3 % ja reseptilääkkeet 26 %, kuva 1). Kasvu ei ole ollut tasaista, vaan tarkastelujakson aikana kulutus on vuosittain sekä vähentynyt että lisääntynyt.

Reseptillä saatavien tulehduskipulääkkeiden kulutus

Ketoprofeenin ja ibuprofeenin kulutuksissa on tapahtunut suurimmat muutokset (kuva 2). Ketoprofeenin kulutus tavoitti huippunsa vuonna 1994, jolloin se oli 11,86 DDD/1 000 as/vrk. Sittenkin käyttö on vähentynyt ja kulutus oli 5,07 DDD/1 000 as/vrk viime vuonna.

Ibuprofeenin kulutuksen kasvu ajoittuu tarkastelujakson jälkipuoliskolle. Tällä hetkellä se on käytettyin tulehduskipulääke Suomessa.

Naprokseenin kulutus kasvoi tarkastelujakson alussa tasaisesti ja saavutti huippunsa vuonna 1996

(9,12 DDD/1 000 as/vrk), jolloin se oli käytetyin tulehduskipulääke. Sittemmin sen käyttö on hiljalleen vähentynyt.

Parasetamolin kulutus on kasvanut tasaisesti vaatimattomasta lähtötilanteestaan. Vuonna 1997 markkinoille tulleen nimesulidin kulutus on kasvanut jyrkästi ja se oli viime vuonna jo kolmanneksi eniten käytetty tulehduskipulääke 6,24 DDD/1 000 as/vrk kulutuksellaan.

Diklofenaakin kulutus on pysynyt tasaisena koko tarkastelujakson ajan. Tolfenaamihapon, indometasiinin ja piroksikaamin kulutukset ovat pienentyneet jatkuvasti.

Itsehoitolääkkeiden kulutus

Itsehoitolääkkeiden kulutus on kasvanut ainoastaan 3 % viimeisten 12 vuoden aikana ja samalla kulutuksessa on siirrytty yhdistelmävalmisteista yhtä vaikuttavaa lääkeainetta sisältäviin valmisteisiin. Yhtä vaikuttavaa ainetta sisältävien valmisteiden kulutus on kasvanut 29 % ja yhdistelmävalmisteiden kulutus vähentynyt 65 % (kuva 3).

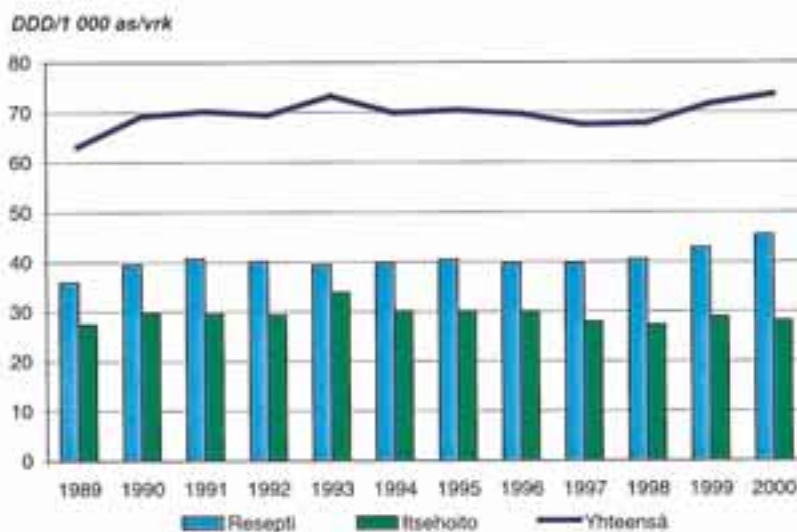
Itsehoitovalmisteiden kulutuksessa suurimmat muutokset ovat yhdistelmävalmisteiden ja asetyylisalisyylihapon kulutuksen väheneminen sekä ibuprofeenin kulutuksen kasvu (kuva 4).

Asetyylisalisyylihappo (ASA) oli aikaisemmin käytetyin särkylääke itsehoitossa. Viimeisten kymmenen vuoden ajan sen kulutus on vähentynyt jatkuvasti. ASAn kulutus on pienentynyt 62 % (DDD/1 000 as/vrk) 12 vuodessa. Lasku on ollut tasaista lukuun ottamatta vuoden 1993 nousua.

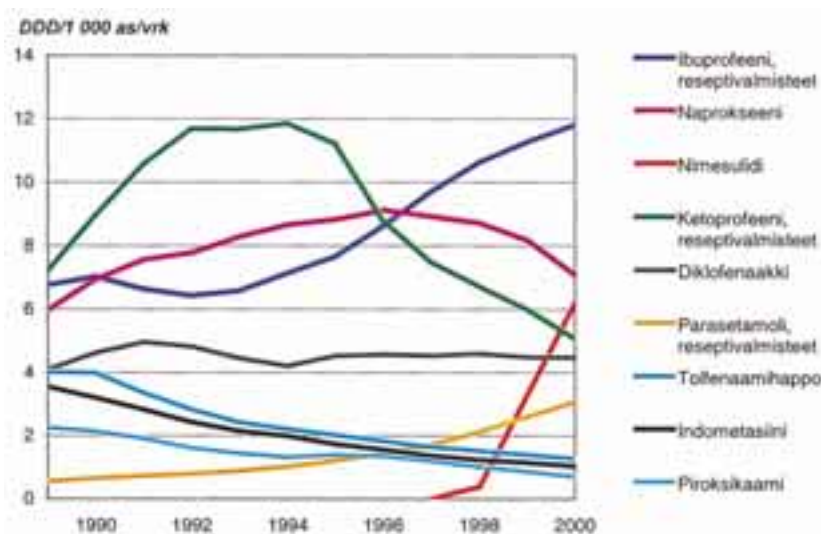
Ibuprofeenin itsehoitovalmisteiden kulutus on lisääntynyt koko ajan. Vuonna 1995 ibuprofeenin kulutus tavoitti asetyylisalisyylihapon kulutuksen ja vuodesta 1996 se on ollut käytetyin tulehduskipulääke itsehoitossa (kuvat 4 ja 5).

Ketoprofeeni tuli itsehoitoon vuonna 1992. Aluksi sen kulutus nousi voimakkaasti vuoteen 1993, notkahti vuonna 1994 ja kääntyi taas laskuun vuonna 1996 (kuvat 4 ja 5).

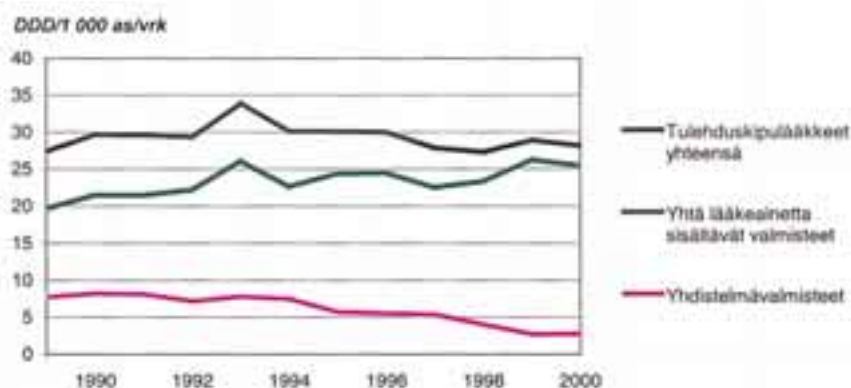
Kuva 1. Tulehduskipulääkkeiden kokonaiskulutus (DDD/1 000 as/vrk)



Kuva 2. Yleisimpien tulehduskipulääkkeiden reseptivalmisteiden kulutus (DDD/1 000 as/vrk).



Kuva 3. Itsehoitovalmisteiden kulutus (DDD/1 000 as/vrk).



Mikä vaikuttaa lääkkeen valintaan?

Laajan kirjallisuuskatsauksen analyysiin perustuvassa selvityksessä on todettu, että tulehduskipulääkkeiden välillä ei ole osoitettavissa merkittäviä eroja niiden tehossa. Valmisteiden haittavaikutusprofiilit sen sijaan eroavat selkeämmin toisistaan (3). Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on todettu liittyvän lisääntynyttä ruuansulatuskanavan vuotojen riskiä. On arvioitu, että ruuansulatuskanavan vuotojen määrä voisi vähentyä jopa 70 %, jos siirryttäisiin käyttämään sellaisia tulehduskipulääkkeitä, joilla riski on matalin (4).

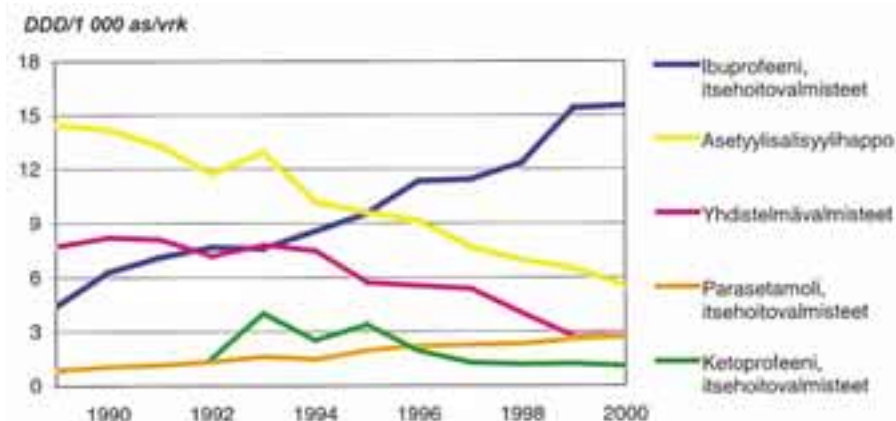
Voisi olettaa, että haittavaikutusten merkitys olisi keskeinen tekijä lääkevalintaa tehtäessä. Kun on selvitetty lääkevalinnan perusteita luokittelemalla tulehduskipulääkkeitä ruuansulatuskanavan haittavaikutusten suhteen matalariskisiin ja korkeariskisiin valmisteisiin, on todettu, että Tanskan, Italian ja Ruotsin välillä lääkkeen valinta vaihteli maittain siinä määrin, että haittoista kertynyt tieto ei näyttänyt ohjaavan valintaa (5). Suomessa kulutus näyttää siirtyneen vähemmän ruuansulatuskanavan haittoja aiheuttavien lääkkeiden suuntaan.

Itsehoitoon siirtojen vaikutus

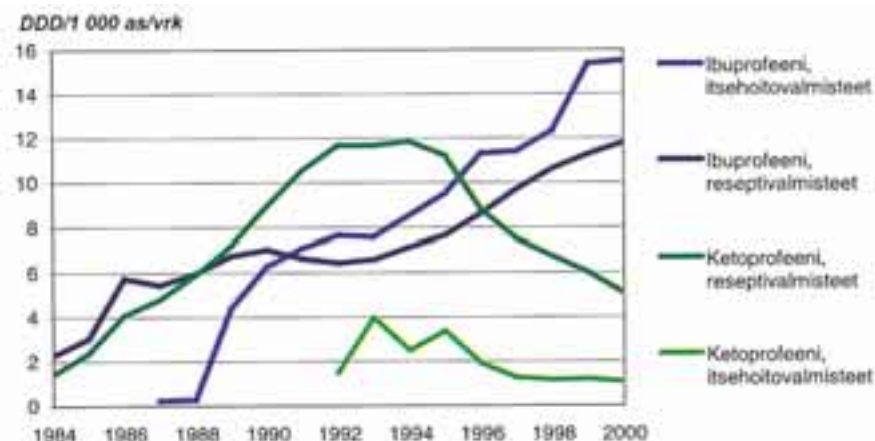
Ruotsissa tehdyn selvityksen perusteella todettiin vuosina 1980–1994 tehtyjen itsehoitoon siirtojen lisänneen näiden lääkkeiden kulutusta keskimäärin 36 % kahden vuoden kuluttua siirrosta. Yksittäisten lääkevalmisteiden osalta esiintyi kuitenkin suurta vaihtelua. Samojen valmisteiden reseptikulutus väheni samanaikaisesti 26 % (6). Selvitys koski kaikkia itsehoitoon siirrettyjä valmisteita eikä se kohdentunut esimerkiksi kipulääkkeisiin.

USA:ssa tehdystä tutkimuksesta selvitettiin H₂-salpaajien itsehoitoon siirron vaikutusta kirjoitettujen reseptien määrään. Tutkimuksessa todettiin, että H₂-salpaajien reseptiluku väheni tilastollisesti merkitsevästi. Samaan aikaan ei kuitenkaan ruuansulatuskanavan sairauksien vuoksi lääkärissä käyntien määrä lisääntynyt (7). Epäsuorasti voitiin olettaa potilaiden siirtyneen itselääkintään, kun se siirron myötä oli tullut mahdolliseksi. Myös Suomessa H₂-salpaajien myynti reseptillä

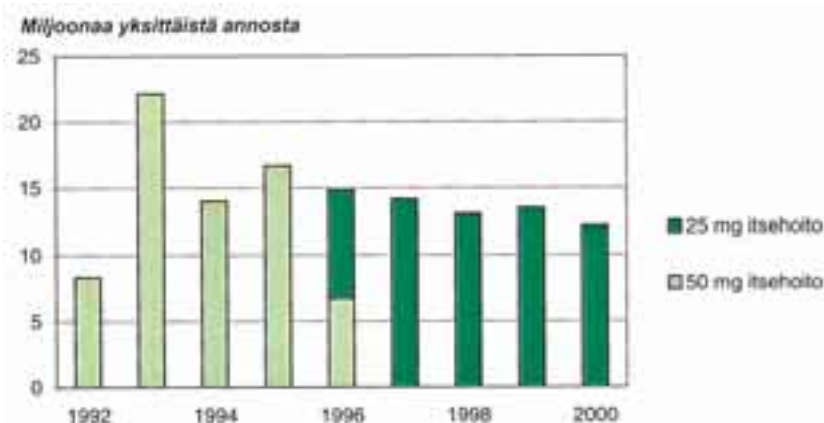
Kuva 4. Yleisimpien tulehduskipulääkkeiden itsehoitovalmisteiden kulutus (DDD/1 000 as/vrk).



Kuva 5. Ibuprofeenin ja ketoprofeenin kulutus (DDD/1 000 as/vrk) vuosina 1984–2000.



Kuva 6. Ketoprofeenin kulutus yksittäisinä annoksina vuosina 1992–2000.



väheni, kun osa pakkauksista siirrettiin itsehoitoon (8).

Ibuprofeenin reseptipakkausten kulutus notkahti 1990-luvun alussa, mutta kääntyi nousuun vuonna

1993. Ajallisesti tämä kulutuksen väheneminen liittyy ibuprofeenin siirtymiseen itsehoitoon. On mahdollista, että reseptipakon poistuminen vei osan valmisteiden plasebovai-

kutuksesta, ja lääkärit siirtyivät määräämään reseptillä muita lääkevalmisteita. Tämä voi osin selittää samaan aikaan havaittavissa olevan ketoprofeenin reseptikulutuksen voimistumisen.

Vuoden 1993 ketoprofeenin kulutuksen näennäinen kasvu selittyy sillä, että vuonna 1992 ketoprofeeni oli ainoastaan osan vuotta myynnissä itsehoitolääkkeenä. Mahdollinen selitys vuoden 1994 notkahdukseen on se, että apteekeille markkinoitiin voimakkaasti uutta itsehoitolääkettä, jolloin ne ostivat varastot täyteen vuoden 1993 aikana. Tätä varastoa myytiin edelleen kuluttajille vielä vuoden 1994 aikana, eikä varastoja täydennetty sitä mukaan, kun tavaraa siirtyi kuluttajille.

Ketoprofeenin reseptipakkausten kulutuksen nopea kasvu tasaantui vuosiksi 1992–1994. Tämä kulutuksen taantuma ajoittuu samaan aikaan ketoprofeenin pienten pakkausten itsehoitoon siirron kanssa. Tässä näyttää toistuneen samanlainen reseptikulutuksen taantuma kuin ibuprofeenin itsehoitoon siirron yhteydessä havaittiin.

Ketoprofeenin 50 milligramman vahvuiset valmisteet todettiin itsehoitoon sopimattomiksi ja ne siirrettiin takaisin reseptille heinäkuussa 1996. Tämä ja tapahtumaa edeltänyt keskustelu saattoivat olla syynä ketoprofeenin suosion laskuun.

Tarkastelu DDD/1 000 as/vrk -arvoilla antaa ketoprofeenin 50 milligramman pakkausten reseptille takaisin siirrosta hieman harhaanjohtavan kuvan. Kulutus (DDD/1 000 as/vrk) laski 68 % vuodesta 1995 vuoteen 2000. Osa on käytön vähenemistä, mutta osa voidaan selittää siirtymisellä pienemmän vahvuuden käyttöön. Itsehoitoon myytyjen annosten (tabletti, kapseli) määrä on vähentynyt vain 27 % (kuva 6). Itsehoidossa käytettyjen lääkeannosten määrä ei siis laskenut niin paljon kuin tarkastelu DDD-arvoilla (150 mg) antaa ymmärtää. Aiemman 50 mg sijasta siirryttiin itsehoitossa käyttämään 25 mg vahvuutta. Itsehoidossa ketoprofeenin kulutus on pysynyt melko vakaana vuodesta 1996 lähtien.

Johtopäätöksiä

Varsinkin ketoprofeenin kohdalla tarkastelujaksolla on ollut useita eri tapahtumia ja tekijöitä, jotka saattavat selittää sen tämänhetkisen aseman tulehduskipulääkemarkkinoilla. On mahdotonta sanoa tämän katsauksen tietojen perusteella, mikä tekijöistä on kulloinkin ollut ratkaiseva. Alkuvuosien sahaavan myynnin nousun ja laskun jälkeen ketoprofeeni näyttää saavuttaneen tasaisen kulutuksen itsehoitossa.

Ibuprofeenin myynti ja kulutus on ollut noususuuntaista koko ajan. Ainoastaan 1990-luvun alussa sen reseptimyynti hieman notkahti. Tämä saattaa olla yhteydessä sen itsehoitoon siirtoon. Jatkossa tilanne muuttui, ja ibuprofeeni on käytettyin tulehduskipulääke sekä itsehoitossa että reseptillä. Itsehoidossa kulutus on siirtynyt asetyyilisäilylihaposta ja sen yhdistelmävalmisteista ibuprofeeniin.

Selvityksen perusteella voidaan todeta, että

- tulehduskipulääkkeiden kokonaiskulutus on pysynyt melko vakaana koko tarkastelujakson ajan.
- siirtymistä lääkkeestä toiseen tapahtuu. Samalla kun ibuprofeeni on saavuttanut suuren suosion, on muiden tulehduskipulääkkeiden käyttö vähentynyt.
- itsehoitoon siirtäminen ei automaattisesti lisää kulutusta, vaan kulutukseen vaikuttavat useat seikat. Tämän voi havaita ketoprofeenin myynnin kehityskaarta tarkasteltaessa.
- itsehoitoon siirto näyttää ainakin tilapäisesti vähentävän kyseisen lääkeaineen kulutusta reseptivalmisteena.

Suomen Lääketilasto 2000 on ilmestynyt, ja postitus alkaa viikolla 43. Lisäkappaleita voi tilata lääkeinformaatioyksiköstä, puh. (09) 4733 4289.

Kirjallisuus

1. Voipio T (2001) Itsehoitoon siirretyt tulehduskipulääkkeet – vaikutukset käyttömääriin ja kustannuksiin. Lopputyö, Helsingin yliopisto, sosiaalifarmasia
2. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carlson JL, Griffin M ym. (1996) Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 7046:1563-1566
3. Göttsche P (2000) Extracts from "Clinical Evidence": Non-Steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 7241:1058-1061
4. Langman MJ (2001) Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10 (1):13-19
5. Bergman U, Andersen M, Vaccheri A, Bjerrum L, Wettermark B, Montaro N (2000) Deviations from evidence-based prescribing of non-steroidal inflammatory drugs in three European regions. *Eur J Clin Pharmacol* 56(3):269-272
6. Carlsten A, Wennberg M, Bergendal L (1996) The influence of Rx-to-OTC changes on drug sales. Experiences from Sweden 1980–1994. *J Clin Pharm Ther* 22(2):155-156
7. Andrade SE, Gurwitz JH, Fish LS (1999) The effect of an Rx-to-OTC switch on medication prescribing patterns and utilization of physician services: the case of H₂-receptor antagonists. *Med Care* 37(4):424-430
8. Martikainen J, Voipio T (2000) Mahahaava- ja närästyslääkkeiden käyttö 1990-luvulla, TABU–Lääkeinformaatiota Lääkelaitokselta 6:17-18



Erityiskorvattavuus ei kiihdyttänyt statiinien käytön kasvua

Heinäkuun 2000 alussa sepelvaltimotautipotilaille tuli mahdollisuus saada statiiniryhmän lääkkeitä erityiskorvausta. Menettelyn oltua nyt yli vuoden käytössä sen vaikutuksia statiinien käyttöön ja kustannuksiin voidaan arvioida. Näitä lääkkeitä käyttäneiden määrä on jatkanut useita vuosia kestänyttä kasvuaan, mutta vauhti ei ole korvattavuuspäätöksen jälkeen nopeutunut. Sairausvakuutuksen osuus hoidon kustannuksista sen sijaan on suurentunut.

Lipidilääkkeiden ja niistä erityisesti statiinien kulutus on kasvanut koko viime vuosikymmenen ajan nopeasti. Vauhti kiihtyi 1990-luvun puolivälissä, kun simvastatiinin edut tiettyjen verenkiertoelinsairauksien hoidossa tulivat esiin ns. 4S-tutkimuksessa.

Lääkeryhmän suosio on näkynyt selvästi myös Kelan korvaustiedoissa. Vuoden 2000 aikana sai lipidilääkkeistä korvausta kaikkiaan 222 000 henkilöä. Heistä valtaosa eli 216 000 potilasta oli käyttänyt statiineja. Fibraattien vastaava luku oli vähän yli 7 000 ja resiniinien 2 600 henkilöä. Statiinien käyttäjiä oli saman verran kuin esimerkiksi kalsiumkanavan salpaajista korvausta saaneita.

Vuoden 2000 heinäkuun alusta alkaen lipidilääkitystä tarvitseville sepelvaltimotautipotilaille tuli mahdollisuus saada näistä lääkkeitä alemman erityiskorvausluokan (75 %) korvaus. Sitä ennen erityiskorvaus oli mahdollinen vain melko harvinaisia perinnöllisiä rasva-ainenvaihdunnan häiriöitä sairastaville henkilöille.

Erityiskorvauksen tuoma helpotus sepelvaltimotautipotilaiden maksusuuteen ei lisännyt merkittävästi lipidilääkkeiden käyttäjämäärää, vaan käyttö jatkoi kasvuaan jo pit-

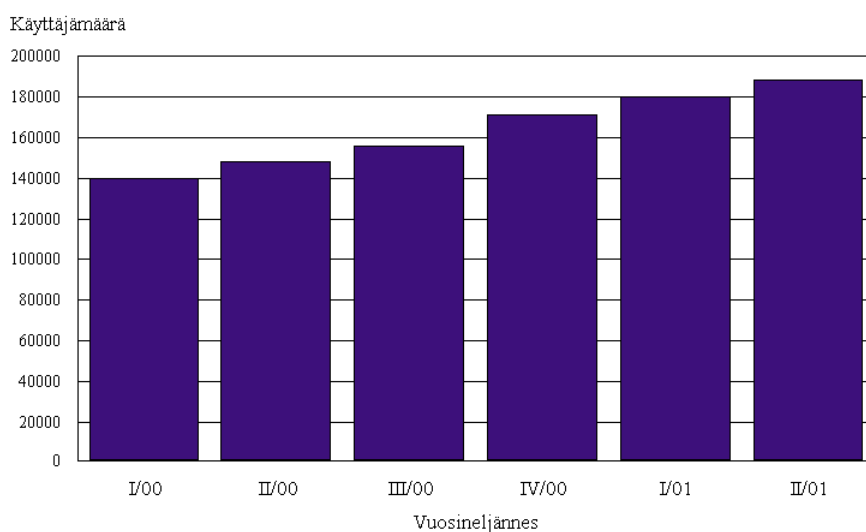
kään vallinneella vauhdilla (kuva 1).

Sairausvakuutuksen ja potilaiden maksuosuudet sen sijaan ovat muuttuneet. Päätöstä edeltäneen vuosineljänneksen (huhti–kesäkuu 2000) aikana lipidilääkkeet maksoivat korvausta saanutta käyttäjää kohti keskimäärin 665 markkaa. Tästä potilaiden osuus oli keskimäärin 356 markkaa ja sairausvakuutuksen maksama summa siis 309 markkaa eli 47 %. Kelan osuus alkoi kasvaa jo heinä–syyskuussa, jolloin se oli

tasan 50 %. Sama kehitys on jatkunut: vuoden 2001 huhti–kesäkuussa osuus oli 53,4 % kustannuksista, eli 6,7 prosenttiyksikköä suurempi kuin ennen päätöksen tuloa voimaan.

Rahana tämä merkitsee sitä, että sairausvakuutus maksoi päätöksen jälkeisten 12 kuukauden aikana korvauksia statiinilääkityksestä noin 27 miljoonaa markkaa enemmän kuin mitä se olisi ilman päätöstä maksanut.

Kuva 1. Lipidilääkkeiden (ATC-luokka C10 A) käyttäjämäärät vuosineljänneksittäin vuoden 2000 alusta vuoden 2001 huhti–kesäkuuhun.



Sepelvaltimotautiepidemia?

Vuoden 2000 loppuun mennessä erityiskorvausoikeus oli myönnetty 44 000:lle sepelvaltimotautipotilaalle, eli 24 prosentille niistä, joilla oli erityiskorvausoikeus numerolla 206. Sepelvaltimotaudin suurimmasta riskiryhmästä eli keski-ikäisistä miespuolisista sepelvaltimotautipotilaista osuus oli 36 %. Hoitotutkimusten perusteella on arvioitu, että koronaaritautipotilaista noin 60 % hyöttyisi statiinilääkityksestä (Pyörälä ja Klaukka 2001). On siis odotettavissa, että erityiskorvausoikeutettujen määrä tulee vuoden 2001 aikana ja sen jälkeenkin olennaisesti kasvamaan samalla kun sairausvakuutuk-

sen maksuosuus kustannuksista kasvaa.

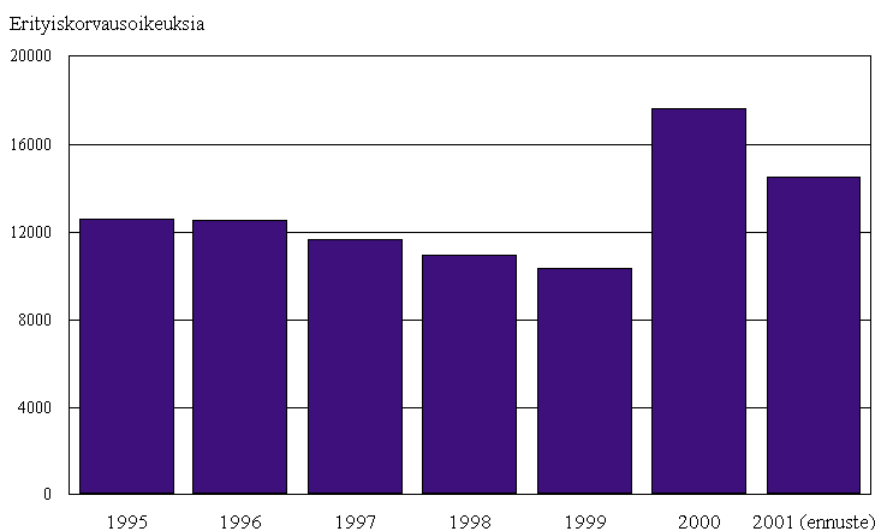
Lipidilääkkeiden tulolla erityiskorvattaviksi oli mielenkiintoinen oheisvaikutus. Saadakseen statiineista suuremman korvauksen sepelvaltimotautia sairastavalla tuli ensin olla erityiskorvaus numerolla 206. Vuonna 2000 ilmenikin eräänlainen sepelvaltimotautiepidemia, sillä uusia erityiskorvausoikeuksia tuli tämän sairauden vuoksi useita tuhansia enemmän kuin edellisinä vuosina (kuva 2). Taudin todellisesta yleistymisestä ei siis kuitenkaan ole kyse – itse asiassa uudet tapaukset ovat olleet laskussa, kuten kuvakin osoittaa. Osalla sepelvaltimotautia sairast-

tavista on ilmeisesti ollut käytössään pelkkä nitraattilääkitys, jonka kustantaminen on sujunut hyvin pelkällä peruskorvauksellakin. Toinen piilossa ollut ryhmä lienee se, jolla on ollut myös verenpainetauti ja samat lääkkeet näihin kahteen sairauteen.

Kirjallisuus

Pyörälä K, Klaukka T. Sepelvaltimotauti-, diabetes- ja verenpainepotilaiden lipidilääkkeiden käyttö Suomessa vuosina 1996-99. Suomen Lääkärilehti 2001; 56: 21-28.

Kuva 2. Sepelvaltimotaudin (Kelanumero 206) uudet erityiskorvausoikeudet.



Hengityshoitolaitteiden turvallinen käyttö

Ventilaattori (hengityskone) on monelle potilaalle elämää ylläpitävä laite, jonka toimintahäiriöt voivat aiheuttaa potilaalle terveydellisen vaaran. Akuutissa hengitysvajauksessa sisäänhengitysilman happipitoisuus on pystyttävä nopeasti nostamaan turvalliselle tasolle lisähapen avulla. Onnistunut lopputulos on käytännössä usean tekijän summa.

Ventilaattoreita käytetään erityisesti kroonisen hengitysvajauksen hoidossa joko ei-invasiivisesti tai invasiivisesti trakeastoomaputken avulla. Ventilaattorit voivat olla painetukea antavia kaksoispaineventilaattoreita, painesäätöisiä tai tilavuussäätöisiä ventilaattoreita. Kahta viimeksi mainittua käytetään myös kotiventilaattorihoitossa.

Akuutissa hengitysvajauksessa käytetään ventilaattorin ohella yli-painehengityshoitolaitteita (CPAP-laite). CPAP-laitetta käytetään myös obstruktiivisen uniapnean ylipainehoidossa. Keuhkohtaumatauti on tavallisin pitkäaikaishappihoitoon johtava sairaus. Happirikastin on ensisijainen hapen säännölliseen ja pitkäaikaiseen kotiympäristössä tapahtuvaan annostukseen tarkoitettu laite.

Oma ryhmänsä ovat lääkkeiden annostukseen tarkoitettut laitteet (inhalaattorit). Kaikkiin hengityshoitolaitteisiin liittyy melkoinen joukko erilaisia tarvikkeita, kuten happi- viikset, nenäkatetrit, happimaskit, trakeaputket, happiletkut, kostuttimet, suodattimet ja venttiilit.

Käyttöön liittyvien vaarojen tunnistaminen

Hengityshoidossa käytetään jo varsin vakiintuneita menetelmiä. Hengityshoitolaitteista erityisesti ventilaattorit sisältävät automaattisia hälytystoimintoja, jotka avustavat henkilökuntaa potilaan hoidossa.

Hyvään lopputulokseen vaikuttavat useat tekijät. Hoitotoimenpiteen hallitseminen myös poikkeavissa tilanteissa on erityisen tärkeää. Poikkeava tilanne syntyy, kun suunniteltuun hoitoon tulee yllättävä muutos. Potilaan terveydentila voi äkillisesti muuttua, mutta ventilaattorin hälytystoiminto ei laitevian vuoksi varoitakaan hoitohenkilökuntaa. Tilanteen hallinta edellyttää käytännössä laitteen toimintaperiaatteen ymmärtämistä ja toimenpiteeseen liittyvien vaarojen tunnistamista.

Ohessa on kuvattu Lääkelaitokselle ilmoitettujen vaaratilanteiden [1] selvityksissä paljastuneita ongelmatilanteita.

Riskien arvioinnista riskien hallintaan

Terveysthuollon yksiköillä on käytössään sekä toimintayksikkö- että erikoisalakohdaisia menettelyohjeita, jotka liittyvät myös laitteiden käyttöön. Nämä ohjeet voivat olla osa terveysthuollon yksiköiden laadunhallintakäytäntöjä. Menettelytapojen toimivuutta ja oikeellisuutta tulisi arvioida säännöllisesti ja erityisesti silloin, kun uusia laitteita ja tarvikkeita otetaan käyttöön. Valmistajien toimittamat käyttöohjeet ovat aina ensisijaisia.

Arvioinnin yhteydessä on tarkastettava myös käytössä olevaa laitekannan ikää sekä menettelytapoja laitteiden toimintakuntoisuuden varmistamiseksi. Kun eri valmistajien

*Ventilaattorihoitossa ollut potilas menehtyi sydänleikkauksen jälkeen. Selvityksissä todettiin, että kuolemaan myötävaikuttavina tekijöinä oli vaikean keuhkohtauman ohella **hengitystiesuodattimen** mekaaninen tukkeuminen.*

Ventilaattorihoitoon osallistuneet henkilöt olivat toimineet laitteen käyttöohjeen ja kyseisellä osastolla olleen suodattimen käyttöä ventilaattorissa koskeneen ohjeen mukaisesti. Käytössä ollut ohje kuitenkin poikkesi valmistajan Lääkelaitokselle toimittamasta ohjeesta, mikä sisälsi suodatinvalmistajien yhteisen suosituksen, ettei suodattimia tule käyttää lääkesumutusten yhteydessä.

Tutkittaessa tapausta tarkemmin selvisi, että kyseisen suodattimen valmistajalla oli käyttöohjeesta kaksi toisistaan poikkeavaa versiota; sairaalassa käytössä olleessa käyttöohjeessa ei ollut mainintaa lääkesumutuksen kiellosta suodattimen käytön yhteydessä. Ero voi liittyä käyttöohjeiden eri versioiden puutteelliseen hallintaan terveysthuollon yksikössä.

laitteisiin yhdistetään lisälaitteita (esim. kostuttimet) ja erilaisia tarvikkeita, tulee yhteensopivuus ja toimintakuntoisuus varmistaa ennen yhdistelmän käyttöä. Erityisen huolellinen on oltava saman tuotteen eri mallien sopivuuden varmistamises-

*Terveysthuollon yksikön vuodeosastolla tapahtui potilaan menehtymiseen johtanut tapahtumasarja käytettäessä **ylipainehengityshoitolaite** (CPAP-laite).*

Tapahtumasta tehtiin turvallisuusanalyysi käytetyn ylipainehengityshoitolaitteen väärinkäytöntä koskevan riskin selvittämiseksi. Turvallisuusanalyysi perustui tapahtumapaikalla tehtyyn tapauksen rekonstruointiin, kirjallisten dokumenttien tutkimiseen ja käytetyn hoitolaitteen tekniseen tarkastukseen. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voitu varmuudella selvittää sitä, oliko CPAP-laite koottu oikein tai väärin ennen tapahtumaa tai tapahtuman aikana. Selvityksessä kuitenkin todettiin, että CPAP-laitteen maahantuojan laatimissa käyttöohjeissa ja terveydenhuollon yksikön järjestämässä käyttökoulutuksessa oli puutteita.

CPAP-laitteen toimintaan tutustuminen oli osittain omaehtoisuuteen perustuvaa ja työajan ulkopuolella tapahtuvaa ohjaamatonta toimintaa. Tämän lisäksi kaikkia maahantuojan terveydenhuollon yksikölle lähettämiä erillisohjeita ei oltu saatettu koko hoitohenkilökunnan tietoon. Toisaalta maahantuojan toimittamasta käyttöohjeesta puuttuivat kohta kohdalta kuvatut CPAP-laitteen asennus- ja käyttöohjeet. Käytössä olleen happimaskin pakkauksessa oli mukana välikappale vanhemman maskimallin kytkemiseksi potilasletkuun. Tämän välikappaleen avulla voitiin saada aikaan väärinkäytä virtausgeneraattoriin.

sa. Käyttäjille tarkoitettujen ohjeiden on aina vastattava käytössä olevia malleja. Ohjeiden ajantasaisuuden voi tarkistaa valmistajalta/maahantuojalta.

Ratkaisevin lenkki ketjussa on hoitohenkilökunnan tiedot ja taidot. Laitteiden peruskoulutuksella voidaan turvata rutiinitoimenpiteiden onnistuminen. Tämä ei kuitenkaan vielä riitä, sillä poikkeavassa käyttötilanteessa ei ole varaa harjoitella potilaan turvallisuuden kustannuksella. Terveysthuollon yksiköiden on huolehdittava kaikkien työntekijöiden ohjatusta opastuksesta ja valvotusta koulutuksesta. Koulutukseen



tulisi aina sisältyä laitteen käyttöön liittyvien riskien tunnistaminen ja merkityksen arviointi, sillä ne ovat avaimia riskien hallintaan.

Viitteet

1. Laki terveydenhuollon laitteista ja tarvikkeista (1505/94, muutettu lailla 345/2000)
2. Hämäläinen P. Hengityshoitolaitteet kotikäytössä 1997. Suomen hengityshoitolaitekanta, laitehuolto, laiterakenteet ja terveydenhuollon laitteita koskevan lainsäädännön tuntemus. Lääkelaitoksen julkaisusarja 5/1998

Lääkelaitos teki vuonna 1997 selvityksen kotikäyttöön tarkoitetuista hengityshoitolaitteista [2]. Julkaisussa on mm. yhteenveto kyselytutkimuksesta, jossa kotiympäristössä ventilaattoria käyttävät potilaat ilmoittivat kokemuksiaan laitteiden toimintahäiriöistä.

Kyselyyn vastanneista 24 % (16 henkilöä) oli kokenut laitteen toimintahäiriöitä. Syitä olivat laitteen rikkoutuminen, puutteellinen ylläpito, happiletkun tai maskin rikkoutuminen tai sopimattomuus käyttöympäristöön. Yhdessä tapauksessa välinehuolto oli koonnut venttiilin väärin, mikä aiheutti ilmavirtauksen väärään suuntaan.

Diatermiahoidot vakava riski aktiivisen implantin omaaville potilaille

Diatermiahoitolaitteella annettu hoito (lyhytaalto-, mikroaalto- ja fysikaalinen ultraäänidiatermia) voi aiheuttaa pysyvän kudosis- tai hermovaurion potilaille, joille on asennettu hermostimulaattori, sydäntahdistin, implantoitava defibrillaattori, implantoitava lääkepumppu, sisäkorvaimplantti tai muu aktiivinen (voimanlähteellä toimiva) implantti. Laitteiden yhtäaikaisesta käytöstä syntyvä riski koskee kaikkia sinänsä virheettömästi toimivia diatermiahoitolaitteita ja aktiivisia implantteja, mukaan lukien niiden johtimet ja elektrodit.

Lääkelaitoksen tietoon on tullut kaksi tapausta, joissa diatermiahoitolaiteella annettu hoito oli aiheuttanut vakavan ja pysyvän kudosisvaurion potilaille, joille oli asennettu hermostimulaattori. Molemmissa tapauksissa diatermiahoitolaiteella annettu lyhytaaltoenergia aiheutti aivokudoksen lämpenemistä stimulaattorin elektrodin kosketuspinnalla, minkä seurauksena oli vakava ja pysyvä kudosisvaurio.

Diatermiahoitolaitteen käytön yhteydessä syntyy merkittävä määrä sähkömagneettista energiaa hoitoalueen lisäksi myös hajakenttinä laitteen ympärille. Nämä saattavat synnyttää implantoituihin johtimiin jännite-eroja ja virtoja. Koska aktiivisen implantin stimulointi- ja tunnistuselektrodit ovat pinta-alaltaan pieniä, voi elektrodin ja kudosisn kosketuspintaan kohdistua suuri virrantiheys. Tämä voi nostaa kudosisn lämpötilaa niin, että kudosis vaurioituu.

Vaurion vakavuus riippuu implantoidun elektrodin sijainnista potilaassa (esim. aivot, selkäydin, her-

mo, sydänlihas, muut lihakset) sekä diatermiahoidolle altistumisen laajuudesta. Diatermiahoito voi aiheuttaa vaurion riippumatta siitä mihin kohtaan diatermiahoito potilaassa kohdistetaan. Kudosis- ja hermovaurio voi syntyä vaikka diatermiahoitolaite olisi asetettu teholle, joka ei tuota ns. syvälämpöä. Diatermiahoitojen aiheuttama kudosisn liiallinen kuumeneminen on mahdollista kaikkien aktiivisten implanttien yhteydessä.

Vaikka implantoitujen lääkepumpppujen kanssa ei käytetä johtimia ja elektrodeja, voi diatermiahoitolaiteen käytön aikana syntyvä energia lämmittää lääkepumppua ja sen sisältöä, mikä voi johtaa lääkkeen ali- tai yliannostukseen.

Eräät aktiivisten implanttien valmistajat ovat ilmoittaneet tarkistavansa laitteiden käyttöohjeita niin, että niissä on varoitus diatermiahoitolaiteiden käytön sopimattomuudesta aktiivisen implantin omaavalle potilaalle.

Toimenpiteet hoitoyksiköissä

Potilasta, jolle on asennettu aktiivinen implantti, ei tule altistaa diatermiahoidoille.

Diatermiahoitoja antavien terveydenhuollon ammattilaisten on varmistuttava ennen hoidon aloittamista siitä, että potilaalle ei ole asennettu aktiivista implanttia.

Potilasta tulisi neuvoa mainitsemään aktiivisesta implantista erilaisien syvälämpöhoitojen yhteydessä ja pitämään mukanaan implanttikorttia, josta hoitojen yhteensopimattomuus selviää.

Kun aktiivinen implantti asennetaan, potilaan implanttikorttiin tulee tehdä merkintä diatermiahoitojen sopimattomuudesta.

Lisätietoa asiasta

Medical Devices Agency (MDA),
Britannia,
<http://www.medical-devices.gov.uk>

American Heart Association (AHA),
<http://www.americanheart.org/>

Metadonia sisältävien lääkevalmisteiden maahantuonti henkilökohtaiseen käyttöön

Lääkelaitos on antanut henkilökohtaisten lääkevalmisteiden maahantuontia koskevan määräyksen 1/96, joka tuli voimaan 1.1.1997. Buprenorfiinia sisältävien lääkevalmisteiden maahantuontia henkilökohtaiseen käyttöön koskeva määräys tuli voimaan 1.9.2000. Nyt annetulla määräyksellä täydennetään näitä kahta aiempaa määräystä.

Kun tuodaan maahan metadonia sisältäviä lääkevalmisteita henkilökohtaiseen käyttöön, suurinta sallittua maahantuotavaa määrää laskettaessa suurimpana metadonin vuorokausiannoksena pidetään 40 mg/vrk. Suurin sallittu 14 vuorokauden käyttöä vastaava maahantuontimäärä on siis 560 mg metadonia sisältävä lääkevalmistemäärä.

Tuotaessa toistamiseen metadonia sisältävää lääkevalmistetta, on edellisestä maahantuonnista pitänyt kulua vähintään aikaisemmin maahantuodun lääkemäärän käyttöä vastaava aika.

Sähköiselle reseptille pelisäännöt

Sosiaali- ja terveysministeriön aloitteesta Kansaneläkelaitos ja Lääkelaitos ovat yhteistyössä käynnistäneet projektin, jossa selvitetään toiminnalliset, asiasisällölliset ja tekniset edellytykset sähköisen reseptin käyttöönotolle. Vastaavia e-reseptihankkeita on suunnittelussa eri Euroopan maissa, esimerkiksi Englannissa ja Saksassa. Muun muassa Tanskassa ja Alankomaissa sähköistä reseptiä jo käytetään.

Lääkkeitä toimitetaan Suomessa vuosittain noin 37 miljoonalla reseptillä, ja yhteiskunnan tuki avohuollon lääkekustannuksissa ylittää 4 miljardia markkaa, joten sähköinen resepti luo mahdollisuuksia purkaa reseptinkäsittelyn päällekkäisiä toimintoja ja lisätä lääkehuollon käytännön toimivuutta. Sähköistä reseptiä päästäneen kokeilemaan aikaisintaan vuoden 2002 lopulla, ja alan asiantuntijat arvioivat kokeilujen kestävän parisen vuotta.

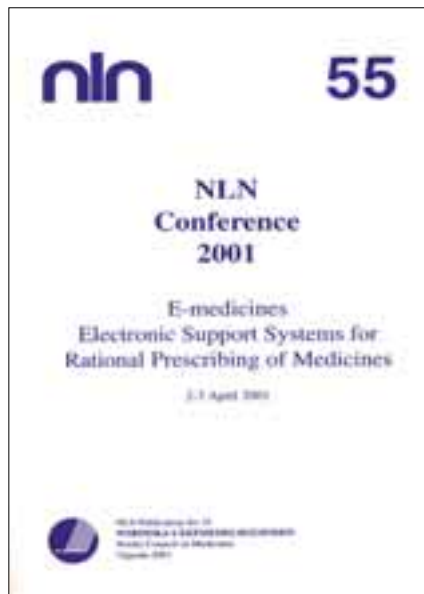
Siirtyminen sähköisen reseptin käyttämiseen tarkoittaa käytännössä sitä, että potilas saa lääkemääräyksensä lääkäriltä sähköisessä muodossa. E-resepti kulkee verkkoteitse apteekkiin ja edelleen Kelaan. Asiakkaalla on oikeus valita itse apteekkinsa kuten tähänkin saakka. Potilas saa halutessaan sähköisen reseptin sijasta perinteisen paperireseptin.

Projektin tavoitteena on ehdottaa e-reseptin toteuttamiseen valtakunnallista, kaikkien reseptinkäsittelyketjuun liittyvien tahojen tarpeet huomioivaa ratkaisua. Keskeiset tavoitteet ovat lääketurvallisuuden ja tietosuojan varmistaminen reseptin käsittelyssä. Ratkaisun yhteensopivuus sairausvakuutuksen lääkekorvausjärjestelmän kanssa on tärkeää.

Potilaan kannalta sähköisen reseptin on oltava joustava, turvallinen ja tietosuojan ehdottoman varma. Selvitystyössä varmistetaan, että e-reseptimenettely on henkilötietolain mukaista. Samoin varmistetaan asiakkaan tietosuojan ja selvitetään, kenellä on oikeus kerätä, säilyttää ja käyttää reseptitietoja.

Selvittettäviin asioihin kuuluvat sähköiseen reseptiin liittyvien säännöksiin ja normien arviointi ja mahdollisten muutostarpeiden selvittäminen sekä reseptin tietosisällön määrittely. Lisäksi selvitetään sähköisen reseptin toimintamallit, tarvittava tietotekniikka ja suunnitellaan käyttökokeilu.

Selvitystyössä ovat mukana ministeriön, Kansaneläkelaitoksen ja Lääkelaitoksen lisäksi Suomen Lääkäriliitto, Suomen Apteekkariliitto, Yliopiston Apteekki, Stakes, sairaanhoitopiirien edustus sekä Terveystieteiden tutkimuskeskus, tietosuojavaltuutetun toimisto, Suomen Kuntaliitto ja Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Lisäksi työn aikana kuullaan eri alojen asiantuntijoita sekä keskeisiä ohjelmistotoimittajia.



Pohjoismainen Lääkelautakunta (NLN) järjesti kongressin, jossa käsiteltiin mm. rationaalista lääkkeenmääräämistä tukevia IT-järjestelmiä, rationaalisen lääkehoidon suosituksia ja lääkeinformaatiota. Mukana oli lääkevalvontaviranomaisia, lääkäri- ja apteekkijärjestöjä, lääketieteellisuuden edustajia ja IT-osaajia yhteensä 16 eri maasta.

Kokouksesitelmät on nyt koottu julkaisuksi, jonka voi tilata internetin kautta osoitteella: www.nln.se. Julkaisu maksaa 300 SEK+VAT.

Kuuri loppuun – opaskirja lääkeneuvontaa antaville

Taito viestiä ja antaa tietoa lääkkeistä niin, että vastaanottaja ymmärtää sen oikein, on yksi keskeisimmistä apteekkilaisen tehtävistä. Tätä taitoa opetetaan juuri ilmestyneessä ensimmäisessä suomenkielisessä lääkeneuvonnan oppaassa ”Kuuri loppuun!”. Kirjan ovat kirjoittaneet viestinnän kouluttaja, HuK Tuula Hakkarainen ja TIPPA-projektin projektipäällikkö, FaT Marja Airaksinen.

Kirjassa käsitellään viestinnän perusasioita: taustaa ja teoriaa, havaintojen tekemistä ja kuuntelemista sekä viestintätaitoja ja niiden kehittämistä. Sen jälkeen siirrytään lääkeneuvontaan: tiedon hankkimiseen asiakkaalta, asiakkaan motivointiin sekä lääkeneuvonnalla vaikuttamiseen. Tekstissä käytetään runsaasti selittäviä esimerkkejä. Ohjeita annetaan myös haastavien asiakkaiden kohtaamiseen. Lopuksi keskitytään oppimiseen ja työssä kehittymiseen.

Lääkeneuvonnan vaiheita kuvataan käyttäen yhdysvaltalaisen farmakopean (U.S. Pharmacopeia) prosessimallia, jonka mukaan lääkeneuvonnassa voidaan erottaa kolme vaihetta: aloitus, varsinainen neuvonta ja lopetus. Aloitukseen kuuluu asiakkaan tilanteeseen tutustumisen lisäksi potilaan hoitoon liittyvien ongelmien ja huolien selvittäminen. Neuvonnan sisällössä korostetaan tiedon antamisen lisäksi vuorovaikutusta ja keskustelua potilaan kanssa. Neuvontatilanne lopetetaan varmistamalla, että asiakas on ymmärtänyt annetun informaation, ja auttamalla asiakasta suunnittelemaan lääkehoidon jatkoa ja seuranta.

Apteekkilaista kehoitetaan itse arvioimaan antamansa lääkeneuvonnan tasoa, joka voi vaihdella apteekkilaisen käymästä yksinpuhelusta tavoitteelliseen keskusteluun asiakkaan kanssa.

Kirja on rakennettu oppikirjaksi ja siinä on selkeä rakenne, joka toistuu luvusta toiseen. Jokaisen luvun alussa on lyhyt johdanto käsiteltävästä aiheesta. Selkeät väliotsikot ryhmittelevät aiheen helpolukuisiksi. Luvun lopussa on tiivistelmä, jossa kiteytetään keskeiset asiat. Jokaiseen lukuun kuuluu myös tehtäväosuus, jonka avulla pyritään siirtämään uusi, opittu asia asiakaspalveluun. Tehtävät on laadittu taitavasti ja ne kannustavat toteuttamaan opittuja asioita käytännössä. Esimerkkinä tehtävä, jossa apteekkilaista kehoitetaan laatimaan jonkin sairauden hoitosuosituksen pohjalta lista asioista, joita potilaalle tulee selvittää, ja muotoilemaan kysymykset, joiden avulla lääkeneuvonta voidaan räätälöidä.

Kirjan suuri ansio on sen perusteellisuus. Se ei ole iltalukemiseksi tarkoitettu kirja, vaan oppikirja, jonka jokainen luku kannattaa lukea huolella ja asiaan paneutuen. Kirja antaa hyviä eväitä apteekkilaisten toimipaikkakoulutukselle: kirjaa voi käydä apteekkeissa läpi luku luvulta ja pohtia, millaista lääkeneuvontaa omassa apteekissa annetaan.

Sopiiko opas muiden terveydenhuollon ammattiryhmien viestinnän opiskeluun? Pyysin kokeneelta terveyskeskuslääkäriltä kommentteja kirjasta ja sen soveltuvuudesta lääkeneuvontaan esimerkiksi lääkärin työssä. Hänen näkemyksensä mukaan apteekkeissa annettavan lääkeneuvonnan esimerkit ja nimenomaan apteekkilaisille suunnattu sanoma kirjassa saattavat vaikeuttaa sen hyödyntämistä muiden terveydenhuollon ammattiryhmien lääkeneuvonnan opiskelussa. Kirjalla on kuitenkin jotakin annettavaa muillekin; varsinkin lääkeneuvonnan vaiheista kertova luku on hyödyllinen kaikille lääkkeitä koskevaa tietoa antaville.

Kirjan voi tilata internetin kautta osoitteella fortis@uku.fi tai puhelimella (017) 163 737. Se maksaa 150 mk.

Ulla Närhi

